



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SOBREVIDA DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA CON NEUTROPENIA FEBRIL
EN MENORES DE 18 AÑOS, INGRESADOS EN EL SERVICIO DE EMERGENCIA
DEL HOSPITAL “SOLCA – QUITO”, EN LOS QUE SE INICIÓ
ANTIBIOTICOTERAPIA DE AMPLIO ESPECTRO DE MANERA PRECOZ”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

AUTOR: STALIN PEÑA GARCÍA MD.

DIRECTORA DE TESIS: DRA. JOANA ACEBO ARCENTALES

DIRECTOR METODOLÓGICO: FREUD CÁCERES PH.D. MGH. M.D.

QUITO, 2017

DEDICATORIA

A Dios, la virgencita Dolorosa, nuestra señora de Schoenstatt por ser el motor que me ha permitido cumplir con esta meta tan anhelada.

A mis padres, que me han enseñado que con esfuerzo y sacrificio todos los sueños se vuelven realidad.

A Sofi, el amor incondicional y la alegría de sonreír cada día.

A Nicolás, que en cada paso que da, me hace sentir orgulloso de ser su padre.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Alfredo Naranjo por confiar en mis capacidades y permitirme formarme en el mejor hospital del Ecuador.

A la Dra. Joanna Acebo por la confianza y colaboración en la construcción de este trabajo

Al Dr. Freud Cáceres por la paciencia y guía en la elaboración de este trabajo de tesis.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador porque en sus aulas nos hemos formado como profesionales y personas de bien.

A las autoridades del Hospital SOLCA – Quito, por la ayuda prestada para la recopilación de la información.

RESUMEN

La demora en la administración de antibioticoterapia en los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril y que están recibiendo quimioterapia puede provocar agravamiento de la enfermedad, acompañado de una evaluación clínica incompleta puede provocar sepsis y ocasionar la muerte. **Objetivo.** Determinar que los factores de riesgo (tiempo de hospitalización, marcadores de sepsis, antibioticoterapia) que están asociados a la sobrevida y desarrollo de complicaciones en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y neutropenia febril en el Hospital Solón Espinoza Ayala (SOLCA núcleo Quito) en el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2015 a Agosto de 2015.

Método. Estudio de cohorte histórico en los pacientes que ingresaron al servicio de emergencia del hospital SOLCA con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y neutropenia febril, debemos tener un $p \leq 0.05$.

Resultados. Las variables que estuvieron relacionadas con una estancia hospitalaria prolongada fueron: los que no recibieron antibioticoterapia precoz tienen RR: 1.4 ($IC_{95\%} = 1.161 - 1.903$), al igual que los que presentaron marcadores de sepsis positivos tienen RR: 4.018 ($IC_{95\%} = 2.706 - 5.966$), con mucositis tienen RR: 1.6 ($IC_{95\%} = 1.310 - 2.070$), con enteritis tienen RR: 1.7 ($IC_{95\%} = 1.543 - 2.055$). Los pacientes que presentaron mucositis tienen RR: 3.781 ($IC_{95\%} = 2.467 - 5.795$) veces más riesgo de tener marcadores de sepsis positivos

Conclusiones. El iniciar antibioticoterapia de manera precoz disminuye los días de hospitalización constituyéndose en un factor de sobrevida importante ya que al estar menos tiempo en el hospital el riesgo de presentar infecciones nosocomiales disminuye. Además es importante realizar un examen clínico adecuado para poder identificar la presencia de mucositis y en laboratorio los marcadores de sepsis.

Palabras claves: antibioticoterapia, neutropenia febril, servicio de emergencia.

ABSTRACT

The delay in the administration of antibiotic therapy in patients diagnosed with febrile neutropenia and receiving chemotherapy may lead to aggravation of the disease, accompanied by an incomplete clinical evaluation that can lead to sepsis and death.

Objective. To determine that risk factors (hospital stay time, sepsis markers, antibiotic therapy) are associated with survival and development of complications in patients with acute lymphoblastic leukemia and febrile neutropenia at the Solón Espinoza Ayala Hospital (SOLCA nucleus Quito) in the period of time between January 2015 and August 2015. **Method.** Historical cohort study in patients who entered the emergency department of the SOLCA hospital with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and febrile neutropenia. With a statistical significance of $p \leq 0.05$. **Results.** The variables that were related to a prolonged hospital stay were: those who did not receive early antibiotic therapy had RR: 1.4 (IC_{95%}= 1.161 – 1.903), and those with positive sepsis markers had RR: 4.018 (IC_{95%}= 2.706 – 5.966), with mucositis have RR: 1.6 (IC_{95%}= 1.310 – 2.070), with enteritis have RR: 1.7 (IC_{95%}= 1.543 – 2.055).

Patients who had mucositis have RR: 3.781 (IC_{95%}= 2.467 – 5.795) times more risk to have positive sepsis markers.

Conclusions. Initiating antibiotic therapy early decreases the days of hospitalization and constitutes an important survival factor because the less time of hospital staying decreases the risk of presenting nosocomial infections. It is also important to perform an appropriate clinical examination to identify the presence of mucositis and sepsis markers in the laboratory.

Key words: antibiotic therapy, febrile neutropenia, emergency service.

INDICE GENERAL

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	ii
RESUMEN	ii
ABSTRACT	iv
ÍNDICE GENERAL	v
INDICE DE TABLAS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
Capítulo I	1
Introducción	1
Capítulo II	5
Revisión Bibliográfica	5
2. Leucemia Linfoblástica Aguda.....	5
2.1 Introducción.....	5
2.2 Epidemiología.....	5
2.3 Factores de Riesgo.....	6
2.3.1 Predisposición Genética.....	7
2.3.2 Inmunodeficiencias.....	7
2.4 Patogénesis.....	8
2.4.1 Patogénesis Molecular.....	8
2. 5 Clasificación Morfológica FAB.....	8
2.5.1 Leucemia Linfoblástica L 1.....	8
2.5.2 Leucemia Linfoblástica L 2.....	9
2.5.3 Leucemia Linfoblástica L 3.....	9
2.6 Cuadro Clínico.....	9
2.7 Diagnóstico.....	10
2.7.1 Leucemia al SNC.....	11
2.9 Recaída.....	12
2.10 Pronóstico.....	12
2.11 Complicaciones.....	13
2.12 Trasplante Hematopoyético.....	13
3. Neutropenia Febril.....	14
3.1 Concepto.....	14

3.2 Definiciones	14
3.3 Epidemiología	15
3.4 Clasificación	15
3.5 Diagnóstico.....	15
3.5.1 Anamnesis	16
3.5.2 Examen Físico	16
3.5.3 Laboratorio.....	17
3.5.4 Imágenes	17
3.6 Reactantes de Fase Aguda	17
3.6.1 Proteína C reactiva	17
3.6.2 Procalcitonina	18
3.6.3 Otros Marcadores	18
3.7 Manejo y Evaluación Inicial.....	19
3.7.1 Presentación Clínica	19
3.7.2 Categorización del riesgo - pronóstico	20
3.8 Sepsis en el paciente neutropénico.....	21
3.8.1 Inmunosupresión como factor de riesgo	23
3.9 Tratamiento	23
3.9.1 Tratamiento Empírico.....	25
3.9.2 Régimen inicial sugerido	25
3.9.2.1 Recomendación de la Sociedad Latinoamericana de Infectología.....	28
3.9.3 Modificaciones al régimen inicial.....	31
3.9.4 Terapia anti fúngica	31
3.9.5 Tiempo de administración de la primera dosis de antimicrobianos.....	33
3.9.6 Duración de la terapia.....	35
3.9.7 Seguimiento del paciente con neutropenia febril.....	37
Capítulo III	38
Problema de Investigación	38
3.1 Formulación de la pregunta de investigación	38
3.2 Hipótesis	38
3.3 Objetivo General.....	38
3.4 Objetivos Específicos	39
Capítulo IV	40
Materiales y Métodos	40
4.1 Diseño	40
4.2 Población y muestra	40
4.3 Criterios de inclusión	41
4.4 Criterios de exclusión	41
4.5 Operacionalización de variables	42
4.6 Procesamiento de la recolección de la información	43
4.7 Plan de análisis de datos.....	43
4.7.1 Códigos a utilizar	43

4.7.2 Técnica de análisis	44
4.8 Aspectos Bioéticos	44
Capítulo V	46
Resultados	46
5.1.1 Distribución de pacientes según sexo	46
5.1.2 Distribución de los pacientes según el riesgo al diagnóstico de LLA	47
5.1.3 Mortalidad en los pacientes con neutropenia febril	48
5.1.4 Distribución de grados de neutropenia	49
5.1.5 Inicio de antibioticoterapia antes de la primera hora	50
5.1.6 Tiempo de hospitalización	51
5.1.7 Presencia de factores de sobrevida	52
5.1.8 Presencia de complicaciones inherentes al cuadro de neutropenia febril	53
5.1.9 Número de episodios de ingresos por neutropenia febril	54
5.1.10 Tiempo de hospitalización	55
5.2 Análisis Multivariar	55
5.2.1 Administración de antibioticoterapia y estancia hospitalaria	55
5.2.2 Presencia de mucositis y tiempo de hospitalización	56
5.2.3 Presencia de mucositis y marcadores de sepsis	57
5.2.4 Presencia de enteritis y tiempo de hospitalización	58
5.2.5 Presencia de marcadores de sepsis y complicaciones de la patología	59
5.2.6 Variables que no fueron estadísticamente significativas	60
Capítulo VI	61
Discusión	61
Capítulo VII	66
Conclusiones	66
Capítulo VIII	67
Recomendaciones	67
Capítulo IX	69
Bibliografía	69
Capítulo X	78
Anexos	78

INDICE DE TABLAS

Tabla	1.	Tabla	de
Talcott.....			20
Tabla 2. Alteraciones en sepsis, signos de disfunción sistémica			22
Tabla 3. Variables que no fueron estadísticamente significativas			60

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de manejo de tratamiento empírico inicial del niño con NF	
30	
Figura 2. Distribución de pacientes según sexo.....	46
Figura 3. Distribución de los pacientes según el riesgo al diagnóstico de LLA	47
Figura 4. Mortalidad en los pacientes con neutropenia febril	48
Figura 5. Distribución de grados de neutropenia.....	49
Figura 6. Inicio de antibioticoterapia antes de la primera hora	50
Figura 7. Tiempo de hospitalización	51
Figura 8. Presencia de factores de sobrevida.....	52
Figura 9. Presencia de complicaciones inherentes al cuadro de neutropenia febril	53
Figura 10. Número de episodios de ingresos por neutropenia febril	54
Figura 11. Tiempo de hospitalización	55
Figura 12. Administración de antibioticoterapia y estancia hospitalaria	55
Figura 13. Presencia de mucositis y tiempo de hospitalización.....	56
Figura 14. Presencia de mucositis y marcadores de sepsis	57
Figura 15. Presencia de enteritis y tiempo de hospitalización	58
Figura 16. Presencia de marcadores de sepsis y complicaciones de la patología	59

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Cuando se da una transformación anómala de una célula progenitora linfoide vamos a estar frente a una leucemia linfoblástica aguda, esto ya que tiene la capacidad de crecer formando un clon de células progenitoras idénticas que se han bloqueado en un punto de su diferenciación, su etiología va a ser multifactorial, tiene una alta tasa de proliferación y variación en su configuración genética, esto puede contribuir a la aparición de mutaciones espontáneas y nuevas alteraciones citogenéticas que facilitan la conversión maligna (1).

Esta patología es muy frecuente en los primeros años de vida (infancia temprana) tiene una distribución bimodal, que se divide antes de los 20 años y en la edad adulta después de los 45 años. (1)

Cuando realizamos la diferenciación en pediatría nos podemos dar cuenta que el pico de la enfermedad se va a ubicar entre los 2 a 3 años de vida. (1)

De todos los pacientes que son diagnosticados de LLA y que inician quimioterapia presentarán al menos un ingreso por neutropenia febril, de estos en el 50 % de los casos se establecerá un foco infeccioso, mientras que en el 10 al 30% estaremos frente a una bacteriemia, es de vital importancia conocer que factores de riesgo pueden predisponer a nuestros pacientes a estos eventos (2)

En nuestro país el principal problema es el diagnóstico tardío de la enfermedad lo que muchas veces trae repercusiones en el pronóstico ya que no se inicia tratamiento de manera oportuna, es importante capacitar al personal de salud y realizar referencia a hospitales especializados en manejar este tipo de patologías. (3)

Al revisar estudios sobre neutropenia febril y presencia de leucemia linfoblástica aguda, se puede corroborar que en los últimos años el porcentaje de curación ha aumentado del 52% a más del 80%, esto gracias a la implementación de nuevos esquemas de quimioterapia, el advenimiento de nuevos medicamentos y la concientización de que una prioridad para mejorar el pronóstico de estos pacientes va a ser la prevención e identificación oportuna de una infección, así como el inicio de antibioticoterapia de manera precoz y el apoyo transfusional. (4)

Es muy importante la estratificación del riesgo de LLA ya que de esta diferenciación va a depender el pronóstico y la probabilidad de supervivencia ante esta patología, es importante recalcar que los pacientes que están dentro del grupo de alto riesgo tienen tasas de supervivencia aún bajas que llegan al 60%, por lo que el enfoque actual es el buscar alternativas terapéuticas que mejoren su pronóstico vital. (5)

Según nuevos estudios revisados la tendencia es a manejar a los pacientes de bajo riesgo de manera ambulatoria ya que se ha evidenciado una disminución de las enfermedades nosocomiales, disminución del uso indiscriminado de antibioticoterapia, con la consiguiente disminución de resistencia, toxicidad y costes, mejorando la calidad de vida de los pacientes. (6).

El objetivo de una evaluación rápida intrahospitalaria de estos pacientes va a ser el prevenir las complicaciones y evitar al máximo su mortalidad, esto lo podemos realizar con una anamnesis adecuada y un examen físico detallado acompañado de la administración precoz de antibioticoterapia por vía intravenosa. (7)

El uso de tratamientos agresivos reduce la morbilidad pero debemos tener presente que puede causar efectos adversos como toxicidad, infecciones nosocomiales y sobreinfecciones fúngicas; acompañado todo esto de estancias hospitalarias prolongadas aumentando la afectación psicosocial. (6)

Las recomendaciones actuales es el emplear monoterapia (cefepime, ceftazidima, carbapenem) y biterapia con la asociación de un aminoglucósido, el resultado esperado es el conseguir que baje la temperatura, esto va a suceder entre el segundo y séptimo día, en los pacientes de bajo riesgo puede ocurrir antes, debemos estar atentos a una respuesta inflamatoria o signos de sepsis ya que va a constituirse en un signo de alarma para establecer una terapia más agresiva. (9-10)

La importancia de un manejo adecuado de la LLA, está en relación a su alta probabilidad de curación, el diagnóstico del paciente con neutropenia febril debe requerir un tiempo mínimo para establecer las prioridades de inicio de antibioticoterapia, aun cuando no se dispongan de los resultados de los estudios complementarios solicitados (12), lo que muchas veces, puede retrasar la administración de los antibióticos fuera de la ventana de tiempo recomendado (una hora), hecho que es vital en nuestros pacientes que por su condición y tratamiento están inmunodeprimidos (13). Es importante tener en cuenta que el 50% de los pacientes portadores de LLA no focalizaran un sitio de infección o se lo encontrará en el transcurso de la neutropenia febril, por esta razón no se debe retrasar el inicio de antibioticoterapia y la toma de exámenes complementarios que podrían ser de ayuda en la toma de decisiones en el transcurso de esta patología. (15)

Considero que este estudio será beneficioso ya que se podrá evidenciar la importancia de iniciar antibioticoterapia de manera precoz, teniendo disminución de las complicaciones inherentes a la neutropenia febril y su tiempo de hospitalización, constituirá evidencia para la realización de protocolos que permitirán realizar un adecuado manejo a los pacientes con este diagnóstico. Debemos tomar en cuenta que la neutropenia febril es una condición clínica grave, su manejo debe incluir al personal sanitario y a los familiares de los pacientes, ya que ellos van a constituirse en la voz de alarma de este cuadro, y de su oportuna asistencia al hospital va a depender el pronóstico de la enfermedad.

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2. Leucemia Linfoblástica Aguda

2.1 Introducción

La patología hematológica más frecuente en la infancia va a ser la leucemia linfoblástica aguda, siendo el 75% de todas las leucemias agudas. Algunas publicaciones sitúan la supervivencia global a 5 años de los pacientes en un 91%(15, 16).

2.2 Epidemiología

En la ciudad de Quito, entre los años 1986 – 2010 las tasas de incidencia de todas las leucemias se han mantenido estables, variando su tasa estandarizada entre 6.6 a 8.4 por 100 000 hombres y, en mujeres de 4.5 a 7.5 por 100000 (17). En niños la tasa esta entre 3 – 4 por cada 100000. (18)

Esta patología se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes < de 20 años (\pm 60%), y el segundo a partir de los 45 años de edad (20%). (19)

Durante el VI Congreso Nacional de Oncología “Prioridades Oncológicas en el Ecuador”, realizado en junio de 2015, organizado por la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (Solca), se dieron a conocer los últimos reportes estadísticos sobre la situación del cáncer pediátrico en el país, donde la leucemia encabeza la lista con el 45 % de los casos, y se

constituye en el de mayor incidencia entre las poblaciones infantiles, de estos la leucemia linfoblástica aguda (LLA), es la patología más frecuente (45 %), el segundo lugar, lo ocupan los tumores de sistema nervioso (9 %); tercero, linfomas (8,5 %); y cuarto, retinoblastomas (6 %). Entre 2006 y 2010 hubo 152 casos de este tipo en Quito. Y de este grupo, los más vulnerables, con el 32 % del total de casos, son los niños de entre dos y cinco años de vida. (17)

2.3 Factores de Riesgo

Dentro de los factores de riesgo más importantes que deben considerarse para la presencia de LLA podemos citar:

- Exposición a radiación sobre todo intraútero, el riesgo va a depender del trimestre en el que estuvo expuesto:
 - Primer trimestre 5% de probabilidad
 - Tercer trimestre 1.5% de probabilidad
- Peso elevado al crecimiento, relacionado con el factor de crecimiento de insulina. (18)
- Exposición paterna a químicos (pesticidas, fungicidas, plásticos, nylon, etc.)
- Exposición al humo del cigarrillo
- Historia materna de consumo de alcohol
- Exposición a quimioterapia (etopóxido, ciclofosfamida)
- Mujeres gestantes infectadas con Varicela o Influenza durante el embarazo.
- Padres con historial de consumo de drogas (marihuana, cocaína) (18)

2.3.1 Predisposición Genética

De todos los pacientes estudiados casi el 100% presenta algún tipo de anormalidad en el cariotipo convencional, de estas las más frecuente son las relacionadas con síndromes cromosómicos que dentro de su patología también pueden cursar con LLA. (18)

Se ha evidenciado que en gemelos idénticos monocigóticos existe un 25 por ciento de probabilidad de que presenten LLA hasta que cumplan los 7 años de vida, luego el riesgo se equipara a la población general. (18)

Dentro de los síndromes que más frecuentemente se asocian con LLA podemos citar:

- Síndrome de Down: 10 – 20 veces más frecuente
- Síndrome de Beck Wiedemann
- Neurofibromatosis tipo I
- Síndrome de Schawman Diamond
- Síndrome de Bloom
- Anemia de Fanconi
- Síndrome de Ataxia – Telangiectasia
- Síndrome de Klinefelter (18)

2.3.2 Inmunodeficiencias

Dentro de estas patologías es importante poner especial énfasis en

- Síndrome de Wiscott Aldrich
- Síndrome de Ataxia – Telangiectasia
- Hipogammaglobulinemia

La presencia de disminución de inmunoglobulinas va a estar presente en el 30% de pacientes con diagnóstico de LLA, lo que va a repercutir en la respuesta al tratamiento y aumenta el riesgo de recaída al terminar el tratamiento o tener otra leucemia o tumor. (18)

2.4 Patogénesis

Existen varias teorías, pero quizás la más aceptada, corresponde a que la médula ósea (células pluripotenciales) produce una cantidad exagerada de linfoblastos inmaduros, estos crecen rápidamente y reemplazan a las células normales produciéndose la transformación leucémica, que implica una replicación de forma indefinida y disminución de la apoptosis. (18)

2.4.1 Patogénesis Molecular

Se refiere a ciertos eventos mutacionales espontáneos que ocurren en las células linfoides que previenen o evitan la apoptosis en relación con translocaciones o mutaciones.

2.5 Clasificación Morfológica FAB (Franco-Anglo-estadounidense) (18)

2.5.1 Leucemia Linfoblástica L1

- 85% de todos los casos
- Blastos del tamaño de los linfocitos o un poco más grande
- Citoplasma escaso – basófilo
- Núcleo es regular
- Puede tener nucléolos

- Casi nunca tiene vacuolas

2.5.2 Leucemia Linfoblástica L2

- 24% de todos los casos
- Núcleo irregular
- Mayor citoplasma basófilo
- Presencia de nucléolos de 1 a 2
- Pueden haber vacuolas

2.5.3 Leucemia Linfoblástica L3

- 1% de todos los casos
- Células muy grandes
- Núcleo regular
- Cromatina homogénea
- Citoplasma muy basófilo
- Núcleos muy prominentes
- Muy vacuolado

2.6 Cuadro Clínico

Va a ser una expresión del grado de infiltración a médula ósea o extramedular, presenta una evolución muy rápida y el paciente se ve clínicamente muy enfermo, además de presentar los siguientes signos y síntomas: (18)

- Palidez, fatiga, anorexia

- Hepatoesplenomegalia
- Fiebre
- Adenomegalias
- Sangrados
- Dolor óseo: progresa en el tiempo, se torna incapacitante.
- Afectación del octavo par: sordera – tinitus
- Infiltración testicular
- Anemia
- Trombocitopenia
- Neutropenia
- Hiperleucocitosis (presente en el 20% de los pacientes)
- Infiltración al sistema nervioso central

2.7 Diagnóstico

El diagnóstico de los pacientes con LLA debe ser realizado de manera integral, requiere un examen físico muy detallado acompañado de exámenes de laboratorio, imagen y aspirado de médula ósea. (18)

Dentro de nuestra evaluación debemos realizar una biometría hemática, identificar la presencia de lisis tumoral (hiperfosfatemia, hipercalemia e hiperuricemia), función renal y hepática. (18)

Radiografía de tórax: valorar la presencia de masa mediastinal

Aspirado de médula ósea: el criterio diagnóstico va a implicar la presencia de más de 25 % de blastos acompañado de las características morfológicas. (18)

Además, se debe realizar inmunofenotipo, citogenética para tener la certeza de iniciar el tratamiento y conocer el pronóstico. (18)

2.7.1 Leucemia al SNC

El paciente puede presentar sintomatología caracterizada por: cefalea, náusea, vómito, letargia, irritabilidad.

Siempre se debe descartar el compromiso de pares craneales.

El diagnóstico se lo va a realizar mediante el estudio de líquido cefalorraquídeo, se divide en:

- Status 1: No hay células
- Status 2: Menos de 5 células o líquido hemorrágico
- Status 3: Más de 5 células, presencia de blastos en la citología, parálisis de un par craneal o masa cerebral. (18)

2.8 Tratamiento

Los niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda requieren de un tratamiento especial que no solo se enfoque en la parte médica sino en un manejo integral, ya que el impacto de recibir esta noticia puede ser devastador para una familia. (20)

El tratamiento principal de los niños con esta patología es la quimioterapia, la que usualmente va a estar dividida en tres fases:

- Inducción
- Consolidación y
- Mantenimiento

En los pacientes de sexo masculino es necesario mantener el tratamiento más semanas por el riesgo de recaída testicular. (20)

2.9 Recaída

La mayoría de las recaídas se producen durante el tratamiento o dentro de los dos primeros años después de la finalización del mismo, la mayor parte de estas se producen en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con otro sitio, más frecuentemente en el sistema nervioso central o testículos en los varones. (21)

La recaída representa la consecuencia de una proliferación clonal de una célula que no fue eliminada con el tratamiento, por lo tanto se trata de un clon resistente.

Se pueden distinguir dos tipos de recaídas genéticamente las tempranas (antes de los 30 meses del diagnóstico) y las tardías. (21)

2.10 Pronóstico

La enfermedad mínima residual (EMR) constituye el factor pronóstico más importante ya que va a medir la respuesta precoz al tratamiento, esto se verá reflejado en las características genéticas de los linfoblastos y la recuperación clínica del paciente. (21)

Es de vital importancia ubicar a nuestros pacientes dentro del grupo de riesgo que les corresponda, van a estar divididos de la siguiente manera: (50)

- **Bajo Riesgo:** LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menos de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TEL-AML 1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10, 17).
- **Riesgo Estándar:** Las mismas características del grupo de bajo riesgo pero sin presentar alteraciones citogenéticas.

- **Alto Riesgo:** Comprenden el resto de pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T. (21)

2.11 Complicaciones

Los niños con una segunda recaída o enfermedad refractaria en los que se opta por un tratamiento experimental deben ser incluidos dentro de ensayos clínicos para intentar algo de éxito en su tratamiento, al momento el pronóstico de estos pacientes es muy malo.

2.12 Trasplante Hematopoyético

Se ha convertido en una opción en los pacientes que presentan una recaída, mala respuesta al tratamiento, en estos niños se ha conseguido aumentar su supervivencia, en la actualidad las indicaciones son:

- Pacientes que no alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción, persistencia de enfermedad mínima residual tras la consolidación, hipodiplodia extrema al diagnóstico (<44 cromosomas), menores de 6 meses con reordenamiento MLL e hiperleucocitosis, pacientes con recaída medular precoz (previa a 6 meses tras finalización del tratamiento) (23)

3. Neutropenia Febril

3.1 Concepto

Es la presencia de fiebre asociada a un valor de neutrófilos absolutos menor de 1500 células. (19)

3.2 Definiciones

Fiebre: Una sola medición de temperatura oral $> 38,3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $> 38,0^{\circ}\text{C}$ sostenida durante > 1 hora. (15)

Neutropenia: Se define como un recuento absoluto de neutrófilos <1.500 células, se lo divide en neutropenia leve 1500-1000 células, moderado 1000 – 500 células, severa con un recuento <500 células y neutropenia profunda con menos de 100 células.

Se espera que disminuya a <500 células en las 48 horas siguientes al inicio del cuadro clínico. El riesgo de infección aumenta a medida que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 células y es mayor en aquellos con una duración de más de 7 días.

Conteo de Neutrófilos Absolutos: La fórmula para calcular el recuento absoluto de neutrófilos es: recuento total de glóbulos blancos (células / microlitro) \times (porcentaje de neutrófilos) / 100 (17)

3.3 Epidemiología

La neutropenia febril es una complicación muy frecuente en niños que reciben quimioterapia y que han sido diagnosticados de una patología hematológica, se ha encontrado que presentan alrededor de seis episodios por año durante el tratamiento, si recibe un manejo adecuado el porcentaje de curación llega al 85%, pero según estadísticas mundiales solo 1 de cada 5 niños recibirán una terapia adecuada. (20)

Estos pacientes presentan regularmente infecciones bacterianas, virales, y fúngicas.

Las infecciones bacteriana son las más comunes y frecuentes pero también son complejas de identificarlas ya que el 50% de pacientes no presentará una clínica establecida y puede permanecer oculta, además de estos pacientes entre el 10 al 30% puede complicarse con una bacteriemia.

Los procesos virales también los debemos tomar en cuenta y estarán en relación a la edad y la patología común en la comunidad.

Ante un cuadro de neutropenia prolongada que por lo general durará más de una semana debemos sospechar en una infección por hongos. (20).

3.4 Clasificación

Si bien los pacientes que presentan un proceso oncohematológico constituyen el 90% de los casos de neutropenia febril también debemos tomar en cuenta a las siguientes enfermedades: congénitas, adquiridas, infecciosas, medicamentosas, neonatales. (21)

3.5 Diagnóstico

La anamnesis y examen físico deben ser muy cuidadosos ya que constituyen la primera herramienta para hacer el diagnóstico.

3.5.1 Anamnesis

Al realizar la anamnesis debemos enfocarnos en buscar factores de riesgo teniendo un enfoque integral que debe incluir el recabar la mayor cantidad de datos sobre el diagnóstico de la enfermedad de base y si está recibiendo tratamiento con quimioterapia, la historia de hospitalizaciones previas por cuadros infecciosos, los antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles; y profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos (14).

3.5.2 Examen Físico

El valorar a un paciente con neutropenia febril implica un reto para el personal sanitario ya que de su examen físico va a depender la conducta terapéutica que se deberá seguir, es de vital importancia evidenciar cualquier signo o síntoma que pueda guiar nuestra apreciación clínica, estos pacientes por su condición de base no van a presentar un foco claro de infección a menos que presente una infección en la piel o mucosas (mucositis) (15, 19,20)

No podemos olvidarnos de valorar tejidos blandos que serán los afectados más frecuentemente, se debe hacer énfasis en la región perianal, pliegues, zonas de toma de muestras e implantación de catéteres (20)

También debemos tener presente las infecciones respiratorias tanto altas como bajas y los procesos infecciosos gastrointestinales. (15, 18, 19)

Según algunos estudios revisados es frecuente que se puedan evidenciar signos y síntomas clínicos a medida que se recupera el conteo de neutrófilos que usualmente puede iniciar a las 48 horas de iniciado el proceso febril. (20)

3.5.3 Laboratorio

Luego de haber realizado una anamnesis y examen físico exhaustivo debemos apoyarnos en los exámenes de laboratorio, que deben incluir una biometría hemática con fórmula diferencial, si el caso así lo amerita un frotis sanguíneo de sangre periférica, elemental y microscópico de orina, proteína C reactiva, procalcitonina, pruebas de función renal y hepática y policultivos sin olvidar los sitios de implantación de catéteres. (19)

3.5.4 Imágenes

Los exámenes de imagen deben ser solicitados de acuerdo a la clínica del paciente, debemos evitar la exposición a radiación, la radiografía de tórax antero-posterior y lateral es un examen básico que no debemos olvidarlo. (18)

3.6 Reactantes de Fase Aguda

3.6.1 Proteína C reactiva

La proteína C-reativa (PCR), es utilizada como un marcador de infección bacteriana sistémica ya que si su valor se encuentra por encima de 90 mg/l, la probabilidad de presentar una complicación bacteriana aumenta en un 38% (25).

3.6.2 Procalcitonina

La procalcitonina es un péptido que en situaciones normales es sintetizada por las células C de la glándula tiroides, además se lo utiliza como un marcador sensible y específico de infección bacteriana sistémica, se ha observado que aumenta en infecciones bacterianas y se mantiene baja en infecciones víricas y procesos inflamatorios no infecciosos, se pueden evidenciar cambios tempranos y rápidos en su concentración sérica. (26)

Esta proteína contribuye a la patogenia de la sepsis, similar a otras citocinas proinflamatorias, al encontrarnos con concentraciones elevadas de procalcitonina es un indicativo de la gravedad de la enfermedad, y se asocia con un aumento de la mortalidad. (26)

También se puede utilizar para evidenciar la respuesta al tratamiento y repetir la prueba si la evaluación no es satisfactoria.

3.6.3 Otros Marcadores

Además de los marcadores descritos también tenemos otros que pueden ser de utilidad como IL-8, sTREM-1, estos se han estudiado para poder diferenciar otras causas no infecciosas de fiebre en pacientes con neutropenia como transfusiones o mucositis, la IL-8 es el marcador más útil para la detección precoz de las infecciones bacterianas, en comparación con la PCR, PCT y sTREM-1. La IL-8 en combinación con el diagnóstico clínico o con una PCT podría llegar incluso al 100% de detección. En la mucositis

gastrointestinales afectan solo a la IL-8 y no a la PCT, por lo que en este caso es de mucha utilidad este marcador. (24)

3.7 Manejo y Evaluación Inicial

Al realizar la evaluación inicial de estos pacientes el objetivo primordial es el categorizarlos para ubicarlos dentro de una categoría de riesgo que nos permita realizar un manejo adecuado, debemos tomar en cuenta todos los factores de riesgo que ya los habíamos mencionado antes, en la actualidad la mayoría de estudios buscan identificar los factores que pueden indicarnos que nuestro paciente puede llegar a tener un episodio de sepsis (trombocitopenia plaquetas $< 50.000/\text{mm}$ y PCR mayor a 90.) (25)

3.7.1 Presentación Clínica

- Fiebre

Una sola medición de temperatura oral $> 38,3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $> 38,0^{\circ}\text{C}$ sostenida durante > 1 hora.

- Neutropenia

<100 neutrófilos, (Profunda)

<500 neutrófilos, (Severa)

<1000 neutrófilos (Moderada) con un pronóstico de disminución a un valor ≤ 500 neutrófilos en las siguientes 48 horas

<1500 neutrófilos (Leve)

3.7.2 Categorización del riesgo - pronóstico

El primer sistema pronóstico se debe a Talcott, que en 1988, publicó un estudio que incluía al menos a 50% de pacientes con tumores hematológicos, se definieron cuatro grupos pronósticos que estuvieron divididos de la siguiente manera:

Grupo	Características	Tasa de Complicaciones	
Mortalidad			
I	Nosocomial	34%	13%
II	Comorbilidad	55%	12%
III	Neoplasia sin control	31%	18%
IV	Ninguna	2%	0%

Tabla 1. Tabla de Talcott (20)

El grupo I comprende los casos que acontecen en mitad de un ingreso por otro motivo.

El grupo II incluye la neutropenia febril con algún signo de deterioro clínico desde el principio, es decir, con alguna complicación secundaria al proceso infeccioso.

El grupo III incluye a los pacientes con leucemia que no han entrado en remisión completa tras un ciclo de quimioterapia.

El grupo IV comprende el resto de pacientes, constituyéndose en el más numeroso (70% de los episodios).

Si el paciente está ubicado en los dos primeros grupos, requerirá ingreso hospitalario y medidas de soporte especiales.

3.8 Sepsis en el paciente neutropénico

Entre un 10 – 40% vamos a encontrar fiebre en los pacientes con tumores sólidos mientras que los pacientes con neoplasias hematológicas malignas desarrollan este cuadro en un 80%. Una de las causas principales de mortalidad en pacientes con tumores sólidos o neoplasias hematológicas malignas es la sepsis, este proceso puede ser desencadenado por la administración de citotóxicos. Es debido a esto la necesidad de instaurar parámetros claros que ayuden a identificar este proceso potencialmente mortal. Se debe considerar que debido a la citopenia que sufren estos pacientes los criterios de sepsis en ellos deben ser modificados (25)

Para esto primero se debe considerar la definición de sepsis severa que incluyen pacientes con signos de disfunción orgánica e inadecuada perfusión tisular (acidosis láctica u oliguria), hipotensión o alteraciones mentales. Así como shock séptico que se define como hipotensión persistente pese sustitución de fluidos dentro del cuadro de sepsis severa. (25)

Se han establecido criterios específicos que pueden facilitar el diagnóstico de sepsis en el paciente neutropénico, los mismos pueden ser clasificados en los siguientes:

- Alteraciones de la temperatura: Fiebre (mayor a 38.3 ° C temperatura central) o Hipotermia (menor a 36.0° C temperatura central)
- Frecuencia cardiaca con dos desviaciones estándar del valor normal para la edad.

- Taquipnea con dos desviaciones estándar del valor normal para la edad.
- Hipotensión con dos desviaciones estándar del valor normal para la edad.

Además, se estipulan criterios diagnósticos que ayudan a los criterios generales que incluyen parámetros inflamatorios, hemodinámicos, función

Parámetros inflamatorios:	<ul style="list-style-type: none"> · Proteína C reactiva o Procalcitonina mayor a 2 desviaciones del rango normal
Parámetros hemodinámicos	<ul style="list-style-type: none"> · Hipotensión arterial definida como presión sistólica menor a 90 mmHg, presión arterial media menor a 70 mmHg, disminución súbita de la presión mayor a 40 mmHg en pacientes hipertensos o menor a dos desviaciones estándar para la edad. · Índice cardíaco mayor a 3.5 L/min/m²
Parámetros de disfunción orgánica	<ul style="list-style-type: none"> · Hipoxemia arterial (PaO₂/FIO₂ <300) · Oliguria aguda (gasto urinario <0.5 mL/kg/h por ≥2h) · Incremento de creatinina (≥0.5 mg/dL) · Anormalidades de coagulación · Íleo (ausencia de ruidos hidroaéreos) · Hiperbilirubinemia (bilirrubina total >4 mg/dL)
Parámetros de alteración de perfusión tisular	<ul style="list-style-type: none"> · Hiperlactatemia (>3 mmol/L) · Disminución del llenado capilar o moteado.

orgánica y de perfusión tisular que se resumen en la siguiente tabla:

Tabla N°2: Alteraciones en sepsis, signos de disfunción sistémica

Ante un paciente neutropénico debido a una neoplasia hematológica lo primero que se debe descartar es sepsis. Estudios recientes demuestran que estos pacientes al encontrarse con sepsis severa tienen un mortalidad de 35%, en shock séptico de 47% y si llegan a disfunción orgánica tienen una mortalidad de 85%. (26-27-28)

3.8.1 Inmunosupresión como factor de riesgo

El deterioro de los linfocitos T por efecto de la quimioterapia predispone a la inmunosupresión, llevando a presentar varias reactivaciones víricas, que pueden traer como consecuencia un deterioro clínico.

3.9 Tratamiento

La elección del mismo se basa en la estratificación del riesgo de infección de nuestro paciente, el cual es clasificado teniendo en cuenta las siguientes condiciones: las manifestaciones clínicas que orienten hacia una determinada localización de la infección y las características microbiológicas de la institución donde se realizará el tratamiento. (29)

Es importante identificar si el paciente es candidato a recibir tratamiento por vía oral, o si requiere ingreso hospitalario para terapia intravenosa; en general existen tres esquemas: monoterapia, dos antibióticos sin glicopéptido y terapia con glicopéptido mas uno o dos antibióticos.

Además se debe tener en cuenta las condiciones que presentan los pacientes que los ubican en:

Riesgo bajo: edad mayor de 1 año, episodio extranosocomial, fiebre menor de 39°C, monocitos mayor a 100, neutropenia leve o moderada, ausencia de foco clínico, ausencia de comorbilidades, enfermedad de base controlada, expectativa de neutropenia menor a 7 días, hemocultivos negativos, PCR negativa o menor a 90 mg/dl.

Riesgo Alto: recuento absoluto de neutrófilos menor a 100, tiene una duración proyectada mayor a 7 días, presencia de signos marcados de comorbilidad asociados, PCR mayor de 90mg/dl, plaquetas menos de 50000/mm³, monocitos menos de 100, quimioterapia reciente (menos de 7 días), además es de rápida instalación, y se asocia con alteración de piel y mucosas, los episodios de neutropenia en estos pacientes van a ser una emergencia médica, debe ser hospitalizado, recibir tratamiento antibiótico inmediato, empírico, intravenoso, bactericida de amplio espectro y en dosis máximas. (32-33)

Además debemos tomar en cuenta las características clínicas que puede tener nuestro paciente, entre ellas descartar, el mal estado general, celulitis de cara, peri catéter, o perianal, gingivitis necrotizante, mucositis grave, enteritis, dificultad respiratoria grave, a las 48 o 72 horas debemos evaluar la presencia de hemocultivos positivos, persistencia de la fiebre, foco clínico no controlado. (28-30)

3.9.1 Tratamiento Empírico:

Al iniciar esta opción se debe considerar el tipo de bacterias aisladas en el hospital donde será manejado el paciente o en la comunidad, patrones de resistencia y sensibilidad antibiótica en su región, alergias, disfunción orgánica en especial renal y hepática, historia y etiología de antecedentes infecciosos, si ya se encontraba bajo antibiótico profiláctico y colonizaciones previas con bacterias resistentes (31, 32)

3.9.2 Régimen inicial sugerido

Para considerar que el episodio febril no es complicado no debe tener inestabilidad hemodinámica, ni síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náusea, vómito o diarrea, cambio en el estado de conciencia, infección por catéter intravascular, infiltrados pulmonares, hipoxia, infección de tejidos blandos. Si no cumple con ninguno de estos parámetros y cumple los criterios de riesgo alto se sugiere empezar con monoterapia antibiótica de amplio espectro anti pseudomonas como: Piperacilina- Tazobactam en niños < 30 kg : 100 mg/kg IV c/6-8h, >30 kg: 3g IV c/6h; Cefepime 50 mg/kg IV c/8h; Meropenem en niños >3 meses: 20mg/kg IV c/8h. Si el paciente cumple criterios de bajo riesgo se puede iniciar con: Ceftazidime 50mg/kg IV c/8h IV c/8h. (33)

Viscoli realizó un estudio con 763 pacientes con fiebre y neutropenia los cuales recibieron piperacilin/tazobactam en monoterapia, a los 3 días de tratamiento y de forma aleatoria el grupo número 1 recibió vancomicina junto con piperacilin/tazobactam y el grupo 2 un placebo continuando con la monoterapia. Se encontró que no existió diferencia significativa entre la terapia combinada y el uso de monoterapia. (29)

En caso de complicación se sugiere empezar directamente con Vancomicina combinado con un aminoglucósido y un agente de amplio espectro anti pseudomonas, la mayor desventaja de esta combinación con un aminoglucósido es la posibilidad de nefrotoxicidad que se debe monitorizar continuamente. (29)

Las dosis recomendadas son: Vancomicina 15 mg/kg/dosis c/6-8h + Gentamicina <50 kg: 2,5mg/kg/dosis IV c/8h >50kg: 1,5 a 2 mg/kg/dosis IV c/8h + Piperacilina Tazobactam en niños < 30 kg : 100 mg/kg IV c/6-8h, >30 kg: 3g IV c/6h (29,36).

Si bien las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano para neutropenia febril incluyen entre sus posibilidades la utilización de monoterapia antibiótica es importante considerar la eventualidad de que existan gérmenes de tipo gram negativo con resistencia a los fármacos clásicos. Es por esto que se recomienda analizar a profundidad la epidemiología local antes de descartar esta posibilidad que podría ameritar un cambio en el régimen de tratamiento. (29)

Elio Castagnola realiza un estudio retrospectivo en el instituto 'Giannina Gaslini' en Génova, Italia, para analizar la susceptibilidad y resistencia a 4 antibióticos que generalmente se usan, (ceftazidima, piperacilina-tazobactam, meropenem y amikacina) de bacilos gram negativos aislados en episodios bacterémicos de pacientes con una neoplasia hematológica. Se evaluó un total de 236 cepas de las cuales 27% eran resistentes a la piperacilina-tazobactam, 23% a ceftazidima, 12% a meropenem y 13% a amikacina. Se detectó además resistencias concomitantes a betalactámicos y amikacina y piperacilina-tazobactam en un 6% de casos, a betalactámico y amikacina y ceftazidima en 5% y a beta lactámico y amikacina y meropenem en un 5% de casos. Se concluye que debido a la situación actual de resistencia antibiótica creciente se podría considerar que la monoterapia recomendada podría no ser apropiada para el manejo inicial empírico de la neutropenia febril (33).

Entre las opciones terapéuticas que se podrían considerar para el manejo de una sospecha de gérmenes gram negativos en una neutropenia febril se incluyen tanto la ciprofloxacina como cefepime. (33)

Yasuda Takahiko publicó los resultados de un estudio en el que se evalúan la efectividad de estos dos fármacos en casos de neutropenia febril con neoplasias hematológicas, durante el estudio se escogió quien recibiría ciprofloxacina y quien recibiría cefepime en pacientes entre los 15 y los 79 años con un recuento absoluto de neutrófilos de menos de 500. Se evaluaron 49 episodios en los que se pudo evidenciar que la eficacia del

tratamiento en el 7mo día era significativamente mayor en el grupo de cefepime.(37)

3.9.2.1 Recomendación de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sobre terapia empírica en pacientes con neutropenia febril en niños con cáncer.

La SLIPE recomienda que todos los niños con neutropenia febril deben recibir tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y bactericida de manera precoz, que estas infecciones pueden progresar de manera inmediata y causar la muerte. Este tratamiento debe basarse en las características epidemiológicas y el riesgo que tenga en paciente. (15)

3.9.2.1.1 Pacientes con episodio de alto riesgo

Estos pacientes deben ser hospitalizados para recibir antimicrobianos por vía intravenosa, como habíamos visto antes se plantean algunas alternativas:

Monoterapia: Se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera o cuarta generación con acción anti-pseudomónica (ceftazidima y cefepime), los carbapenémicos (imipenem o meropenem) y las penicilinas anti-pseudomónica (piperacilina/tazobactam), todos estos medicamentos han sido igualmente efectivos en el tratamiento de la neutropenia febril. Se debería usar carbapenémicos en las siguientes circunstancias: enteritis neutropénica,

sepsis de origen abdominal, infección por *Bacillus cereus*; y administración parenteral de una cefalosporina los siete días previos. (15)

Tratamiento combinado (beta lactámicos más aminoglucósidos) sin terapia anticocáceas grampositivas: Ante los episodios de alto riesgo se ha recomendado la utilización de un antibiótico de amplio espectro (ceftazidima, cefepime, imipenem o meropen) piperacilina/tazobactam) con un aminoglucósido (amikacina, tobramicina), esta alternativa tiene la ventaja de ampliar la cobertura antimicrobiana, excelente acción bactericida y reducir la emergencia de cepas resistentes durante el tratamiento. La terapia con aminoglucósido está recomendada en sospecha de infección asociada a catéter, evidencia de sepsis e infección conocida por *P. aeruginosa*. (15)

Tratamiento combinado (beta lactámicos más aminoglucósidos) con terapia anticocáceas grampositivas: la administración de beta lactámicos con acción anti estafilocócica (oxacilina/cloxacilina/cefazolina) en la terapia empírica inicial se basa en la vigilancia epidemiológica local.

Se recomienda el uso de vancomicina en situaciones especiales debido a la emergencia de microorganismos que pueden tener resistencia a este medicamento (*Enterococcus*), estas situaciones serán:

Los pacientes con sospecha clínica de infección asociada a CVC

Infección de piel y tejidos blandos en regiones geográficas donde exista una tasa de *S. aureus* resistente a meticilina mayor a 15%

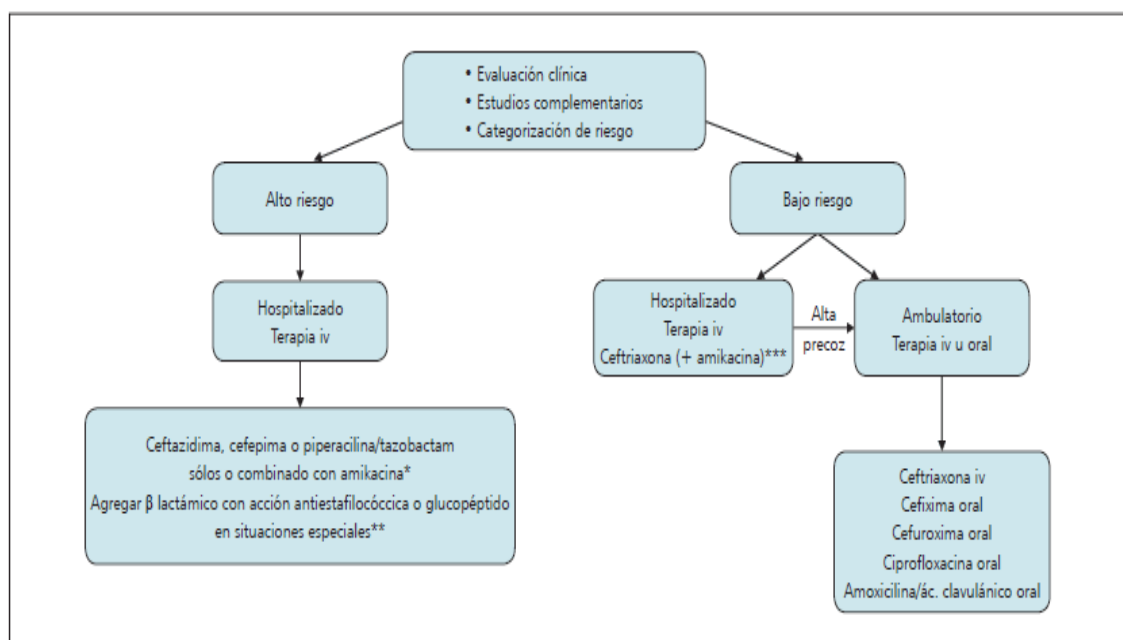
Infección osteoarticular.(15)

Infección en los tres últimos meses por *S. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, evidencia de sepsis y bacteremia por cocáceas gram – positivas, previo a conocer la identificación final y la susceptibilidad de la cepa. (15)

3.9.2.1.2 Pacientes con episodio de bajo riesgo

En estos pacientes se recomienda el uso de ceftriaxona sola o combinada con amikacina, no se recomienda el uso empírico de cefalosporinas ni penicilinas anti-pseudomónica, porque el riesgo de padecer una infección es menor al 5%. (15)

Los pacientes de bajo riesgo deben ser valorados a la s24 horas de haber comenzado el tratamiento parenteral, de persistir criterios de bajo



riesgo se podría escoger un tratamiento por vía oral o medicación domiciliaria.

Figura N°1 Algoritmo de manejo de tratamiento empírico inicial del niño con neutropenia y fiebre. Tomado de la recomendación de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sobre terapia empírica en pacientes con neutropenia febril en niños con cáncer

3.9.3 Modificaciones al régimen inicial

Sin importar el tratamiento empírico inicial, las modificaciones del régimen deben considerarse en las siguientes circunstancias: cambios en el estado clínico o en los signos vitales, que la fiebre persista por más de 48 horas, aislamiento de un organismo de la sangre u otro sitio de infección, desarrollo de signos y síntomas de infección localizada, la recurrencia de fiebre después de una defervescencia inicial. Para aquellos pacientes en los cuales el sitio de infección ha sido definido y son afebriles, la terapia puede ser ajustada para el tratamiento más apropiado para dicha infección (19).

3.9.4 Terapia antifúngica

Ante los pacientes con neutropenia no inducida por quimioterapia que han permanecido febriles y profundamente neutropénicos después de 7 días de antibióticos de amplio espectro o tienen una prueba positiva de galactomanano sérico, se debe incluir terapia antifúngica. Ya que pueden tener una infección fúngica clínicamente oculta. La anfotericina B es un agente activo contra un amplio espectro de hongos, y es razonablemente el agente antifúngico de primera línea en infantes y niños pequeños y en aquellos que no tengan insuficiencia renal de base. A pesar de los beneficios de la terapia empírica con este agente, la toxicidad que acompaña su uso, en especial la nefrotoxicidad, limita su uso en algunos pacientes, especialmente en niños mayores (29).

Al momento de hablar de neutropenia relacionada con patología oncológica cabe mencionar que en el año 2006, el Comité de Infecciones de la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AIEOP) inició un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado que incluía pacientes menores de 18 años, con neutropenia severa inducida por quimioterapia o trasplante hematopoyético autólogo y fiebre persistente mayor a 38 durante las 96 horas previas a pesar de utilizar el régimen antibiótico empírico recomendado anteriormente. Para realizar el estudio se dividió a los pacientes en alto y bajo riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas. (39)

Se definió alto riesgo como al menos uno de los siguientes criterios: leucemia mieloide aguda, recaída precoz de leucemia linfoblástica aguda, trasplante hematopoyético autólogo en curso o un score neutropénico mayor o igual a 5 (considerando los parámetros de neutropenia de 7 o más días de duración, tratamiento de inducción para leucemia linfoblástica aguda con dexametasona, acceso venoso central, fiebre de 7 o más días de duración, trasplante autólogo de células periféricas o mucositis grados III o IV). (40)

Adicional a la terapia antibiótica en curso de estos pacientes de alto riesgo se procedió a agregar terapia antifúngica empírica que incluía anfotericina liposomal o caspofungina. El principal resultado de dicho estudio consistió en una respuesta completa al tratamiento en 48 de los 56 pacientes en alto riesgo (85.7%) (temperatura menor a 37.5 grados por 48 horas y no

evidencia de infección fúngica invasiva dentro de los 30 días después del tratamiento) sin diferencia significativa entre los tipos de antifúngicos, mientras que en el grupo de bajo riesgo la respuesta completa se observó en 42 de 48 pacientes (87.5%) (40, 41).

Sin embargo se concluyó que el uso rutinario de un antifúngico junto con el antimicrobiano no era realmente ventajoso en cuanto a la probabilidad de alcanzar la respuesta completa (40).

3.9.5 Tiempo de administración de la primera dosis de antimicrobianos

La administración de antibióticos es relevante en pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia. La recomendación es administrar la primera dosis del antibiótico dentro de la primera hora de la admisión hospitalaria. El objetivo de este estudio fue determinar el tiempo entre la admisión hospitalaria del paciente pediátrico con neutropenia febril hasta la administración de la primera dosis de antibiótico y las consecuencias clínicas asociadas.

Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico que evaluó el tiempo transcurrido entre la administración hospitalaria hasta la primera dosis de antibióticos, comparando este variable con los resultados clínicos mediante los siguientes parámetros: días de fiebre, días de hospitalización, hipotensión, transferencia a UCIP, sepsis, mortalidad.

En el estudio participaron un total de 226 niños con 388 episodios de neutropenia febril de 5 hospitales durante Julio 2012 a Abril 2014. La media de tiempo de entre la admisión hospitalaria y la administración de la primera

dosis de antibiótico fue 132 minutos (rango: 60-246 minutos), siendo este un tiempo mayor al recomendado en publicaciones previas, y solo el 25% de los pacientes pediátricos con neutropenia febril recibieron la primera dosis de antibiótico durante la primera hora de admisión

Fue evidente que aquellos pacientes que acudieron a unidades oncológicas recibieron la primera dosis de antibióticos más temprano que aquellos que consultaron la sala de emergencias.

Respecto a las variables clínicas de admisión, el estudio concluyó que en aquellos pacientes con hipotensión al momento de la admisión, no recibieron antibioticoterapia de manera más temprana en comparación con aquellos sin esta condición. Se puede concluir que en estos pacientes la prioridad es la estabilización hemodinámica previo a la administración de antibióticos. A pesar de que la neutropenia febril es reconocida como una emergencia pediátrica que requiere la pronta administración de antibioticoterapia, es evidente que el tiempo de instauración de esta fue mayor a la recomendada en previas publicaciones; sin embargo, la administración de antibióticos posterior a los 60 minutos no se asoció con peores resultados clínicos. (36, 37)

La Sociedad Americana de Oncología Clínica y el panel internacional de la campaña de Sobreviviendo a la Sepsis recomienda administrar al menos la primera dosis del tratamiento antibiótico empírico dentro de la primera hora, lo más pronto posible tras realizar el triage, en un paciente con neutropenia febril (37, 38). Este estudio demostró una relación proporcional entre la demora en la administración del antibiótico y una estadía hospitalaria

más larga a pesar de que la relación causal entre estos fenómenos aún no ha sido establecida del todo. (41, 42).

Si el tiempo de administración de la terapia antimicrobiana debe encontrarse dentro de los primeros 60 hasta 90 minutos con el fin de minimizar la estancia hospitalaria y las posibles complicaciones de los pacientes que presentan neutropenia febril, se vuelve sumamente importante reconocer en dónde podrían estar las causas de las demoras que podrían tener repercusiones en la salud del paciente. (43,44,45)

De acuerdo a un estudio realizado por Michael Keng en la Cleveland Clinic, OH, podemos identificar demoras significativas en tres áreas principales: el tiempo desde la llegada a la sala de Emergencias hasta la atención del médico, el tiempo de espera para obtener los resultados de laboratorio y confirmar que se trate de una neutropenia y finalmente el tiempo hasta la administración del antibiótico (que incluye hasta el tiempo del transporte del medicamento desde farmacia hasta el paciente). (49)

3.9.6 Duración de la terapia

La duración de la terapia antimicrobiana es determinada por el sitio de infección, la respuesta clínica, y la identificación del patógeno. Cuando la fuente de la fiebre permanece desconocida, la terapia antibiótica empírica se mantiene hasta que haya una respuesta clínica, y preferiblemente, hasta que la producción de granulocitos en la médula ósea se recupere. Cuando se utiliza vancomicina empíricamente, debe ser discontinuada si no hay indicación para mantener el tratamiento después de 48 a 72 horas.

La duración de la neutropenia en un paciente con anemia aplásica u otras formas de neutropenia crónica estable es indeterminada, complicando la decisión de la duración del tratamiento empírico cuando no se identifica la fuente de la infección (45).

Las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA 2016), establece que para pacientes con fiebre y sin una infección identificada, la antibioticoterapia empírica debe continuar hasta que el conteo absoluto de neutrófilos esté en aumento y >500 células/mm³, pero la adherencia estricta a estas guías resulta en hospitalizaciones extendidas con terapia antibiótica prolongada. Según Villanueva & August, el promedio de estadía para niños admitidos por fiebre y neutropenia es de 10 días según un estudio retrospectivo multiinstitucional, por este motivo, los niños hospitalizados están en riesgo de infecciones nosocomiales y la terapia antibiótica parenteral prolongado puede predisponerlos a infecciones con bacterias resistentes u organismos fúngicos. (40)

En su estudio en el cual usaron criterios de bajo riesgo para identificar pacientes candidatos para la discontinuación temprana de antibióticos, encontraron que el 16.7% de pacientes con neutropenia febril dados de alta con neutropenia fueron readmitidos eventualmente antes que tuvieran una adecuada recuperación de neutrófilos, definida como un conteo de neutrófilos absoluto mayor de 500. Por lo tanto, concluyeron que el alta de los pacientes con neutropenia persistente que están sin fiebre, con hemocultivos negativos, produce tasas aceptables de readmisión y la

infección subsecuente de ellos no conduce a un aumento de la mortalidad y morbilidad (40).

En una revisión sistemática en donde se incluyeron 37 estudios que involucraron a 3205 episodios de neutropenia febril, 13 ensayos controlados aleatorios (RCT) y 24 cohortes observacionales prospectivas, se concluyó que los regímenes de terapia pediátrica reducidos para neutropenia febril de bajo riesgo son seguros y tienen bajas tasas de fracaso en el tratamiento. El riesgo de fracaso del tratamiento parecía ser mayor cuando se utilizaban terapias de reducción de intensidad inmediatamente después de la evaluación, con tasas más bajas observadas cuando estos se introdujeron después de 48 horas (45)

3.9.7 Seguimiento del paciente con neutropenia febril

Los pacientes que hayan ingresado por presentar neutropenia febril requieren de una evaluación por especialistas y el seguimiento debe ser cercano y diario para poder evidenciar cualquier cambio en el estado clínico, los objetivos a lograrse deben ser: tener un adecuado control de la temperatura, conseguir un aumento del conteo de neutrófilos absolutos y una mejoría clínica significativa.

La evaluación en los pacientes de alto riesgo debe ser cada 24 horas y en los de riesgo bajo cada 72 horas, en estos pacientes se puede considerar el alta precoz y terapia domiciliaria.

No debemos olvidar tener especial énfasis en conocer los resultados microbiológicos para poder ajustar la terapia antimicrobiana.

CAPÍTULO III

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

3.1.1 Formulación de la pregunta de investigación

¿Qué factores de riesgo están asociados a la sobrevida y desarrollo de complicaciones en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y neutropenia febril en el Hospital Solón Espinoza Ayala (SOLCA núcleo Quito) en el periodo de Enero de 2015 a Agosto de 2015?

3.2 HIPÓTESIS

Los factores de riesgo (tiempo de hospitalización, marcadores de sepsis, antibioticoterapia) están asociados a la sobrevida y desarrollo de complicaciones en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y neutropenia febril en el Hospital Solón Espinoza Ayala (SOLCA núcleo Quito) en el periodo de Enero de 2015 a Agosto de 2015.

3.3 OBJETIVO GENERAL

Determinar que los factores de riesgo (tiempo de hospitalización, marcadores de sepsis, antibioticoterapia) que están asociados a la sobrevida y desarrollo de complicaciones en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y neutropenia febril en el Hospital Solón Espinoza Ayala (SOLCA núcleo Quito) en el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2015 a Agosto de 2015.

3.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el tiempo de hospitalización de los pacientes que ingresen con diagnóstico de neutropenia febril y antibioticoterapia.
- Identificar las principales complicaciones (mucositis, enteritis, sepsis, problemas respiratorios) que presentan los pacientes con neutropenia febril y antibioticoterapia tardía.
- Establecer la asociación de marcadores de sepsis y complicaciones respecto al inicio de antibioticoterapia tardía.
- Identificar la prevalencia de factores epidemiológicos (sexo, clasificación de riesgo y grados de neutropenia) en pacientes que tienen leucemia linfoblástica aguda y que presentaron neutropenia febril.

CAPÍTULO IV

MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño

Estudio de cohorte histórico en los pacientes que ingresaron al servicio de emergencia del hospital SOLCA con diagnóstico de LLA y neutropenia febril en el tiempo comprendido entre enero a agosto 2015.

4.2 Población y muestra

El universo lo constituyen los pacientes que ingresaron al servicio de emergencia del hospital SOLCA con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en el tiempo comprendido entre enero a agosto 2015 y que se inició antibioticoterapia.

La determinación del tamaño de la muestra, se realizará en base al cálculo para estimar una proporción, los criterios fijados son:

El nivel de confianza: para una seguridad del 95%=1.96

Precisión: 5%

La selección del hospital se basó en su ubicación geográfica y la demanda de usuarios, ya que constituye el hospital de referencia de la ciudad de Quito. Además, SOLCA mantienen convenio vigente con la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, lo que facilita la recolección de datos.

4.3 Criterios de inclusión

Niños/as menores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y que estén recibiendo quimioterapia.

Pacientes que hayan acudido a la emergencia del H. Solca por estar febriles y con neutropenia.

Pacientes que requirieron inicio de antibioticoterapia

4.4 Criterios de exclusión

Pacientes o cuidadores que no deseen colaborar o abandonen el tratamiento.

Niños/as mayores de dieciocho años.

Pacientes que estuvieron recibiendo antibioticoterapia previamente

Pacientes que recibieron antibioticoterapia 3 horas después de su llegada a emergencia.

4.5. Operacionalización de variables del estudio

Variables	Definición conceptual	Dimensiones	Indicador definición operacional	Escala	Tipo
Sexo	Es el conjunto de condiciones orgánicas que caracterizan a los individuos de manera fenotípica.	Identificación de genitales externos	Masculino Femenino	1 2	Cualitativa
Neutropenia Febril	Disminución del conteo de neutrófilos acompañado de la presencia de fiebre.	Presencia de fiebre y valor de neutrófilos absolutos.	Leve (< 1500) Moderada (<1000) Severa (<500)	1 2 3	Cualitativa
Leucemia Linfoblástica Aguda	Presencia de la enfermedad mediante el diagnóstico de certeza	Categorización según el riesgo	Bajo Estándar Alto	1 2 3	Cualitativa
Tiempo de hospitalización	Número total de días que permanece alojado cada paciente que ingresan durante un periodo determinado.	Promedio día-estancia	Menor a 96 horas	1	Cuantitativa
			Mayor de 96 horas.	2	
Administración de antibioticoterapia precoz	Paciente al que se le administro antibioticoterapia precoz	Utilización de antibioticoterapia de manera precoz por vía intravenosa	Antes de la primera hora Después de la primera hora	1 2	Cualitativa
Presencia de marcadores de sepsis	Parámetros de laboratorio que pueden indicar la presencia de sepsis	Realización de exámenes de laboratorio de donde se toman los valores. PCR > 90 mg/dl y plaquetopenia.	Si No	1 2	Cualitativa
Presencia de complicaciones	Cuadro clínico característico de un proceso por neutropenia febril.	Características clínicas inherentes a la neutropenia febril.	Si No	1 2	Cualitativa
Complicación con mucositis	Paciente que acude a emergencia con cuadro de mucositis.	Diagnóstico de mucositis	Si No	1 2	Cualitativa
Complicación con neumonía	Presencia de signos y síntomas que caracterizan una infección respiratoria baja	Diagnóstico de Neumonía	Si No	1 2	Cualitativa
Complicación con enteritis	Presencia de signos y síntomas de enteritis.	Diagnóstico de Enteritis.	Si No	1 2	Cualitativa
Presencia de Sepsis	Presencia de microorganismo en sangre y que causa sintomatología clínica.	Aislamiento de patógeno en hemocultivo.	Si No	1 2	Cualitativa
Mortalidad	Estado terminal que resulta del cese de la homeostasis del ser humano	Ausencia de signos vitales	Si No	1 2	Cualitativa

4.6 Procesamiento de la recolección de la información

1. Se realizará a partir de la revisión de hojas de recolección de datos, de pacientes atendidos en el Servicio de Emergencia Solca - Núcleo de Quito, durante el período de enero a julio de 2015, con diagnóstico de Neutropenia Febril.
2. Como fuente secundaria se tomará la información de la historia clínica del paciente
3. Se realizará una prueba piloto para probar la eficacia del instrumento de recolección.
4. El instrumento de recolección de datos será revisado por los autores.

4.7 Plan de análisis de los datos

4.7.1 Códigos a utilizar

Los códigos a utilizar fueron descritos en la operacionalización de las variables y podrían depender de los criterios a utilizar luego de la aprobación por parte del autor de utilizar su instrumento.

Para el análisis de datos se utilizará media y desviación estándar, se presentará en números absolutos y porcentajes.

Para el estudio de asociación se utilizará Riesgo relativo e intervalo de confianza.

Para comparación de grupos utilizaremos t de student.

4.7.2 Técnica de análisis

La base de datos y el análisis se realizarán mediante el Paquete Estadístico SPSS, en la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Las variables continuas serán descritas en términos de mediana y rangos y las variables cualitativas en términos de números absolutos y porcentajes. La comparación de variables cuantitativas se utilizará el riesgo relativo. Se considerará estadísticamente todo valor $p \leq 0,05$. Intervalo de confianza del riesgo relativo.

4.8 Aspectos Bioéticos.

4.8.1 Propósito del estudio

Consiste en demostrar la importancia de iniciar tratamiento antibiótico en la primera hora de llegada al servicio de emergencia en los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril y el beneficio que esto conlleva en la disminución de tiempo hospitalizado y de comorbilidades.

4.8.2 Procedimiento

Se realizará a partir de la revisión de hojas de recolección de datos, de pacientes atendidos en el Servicio de Emergencia Solca - Núcleo de Quito, durante el período de enero a agosto de 2015, con diagnóstico de Neutropenia Febril. Para la revisión contamos con un médico residente de cuarto año del Postgrado de Pediatría de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, capacitados para este tipo de trabajo.

4.9 Duración

Tomará el lapso comprendido entre los meses de enero a agosto de 2015.

4.10 Confidencialidad de la información

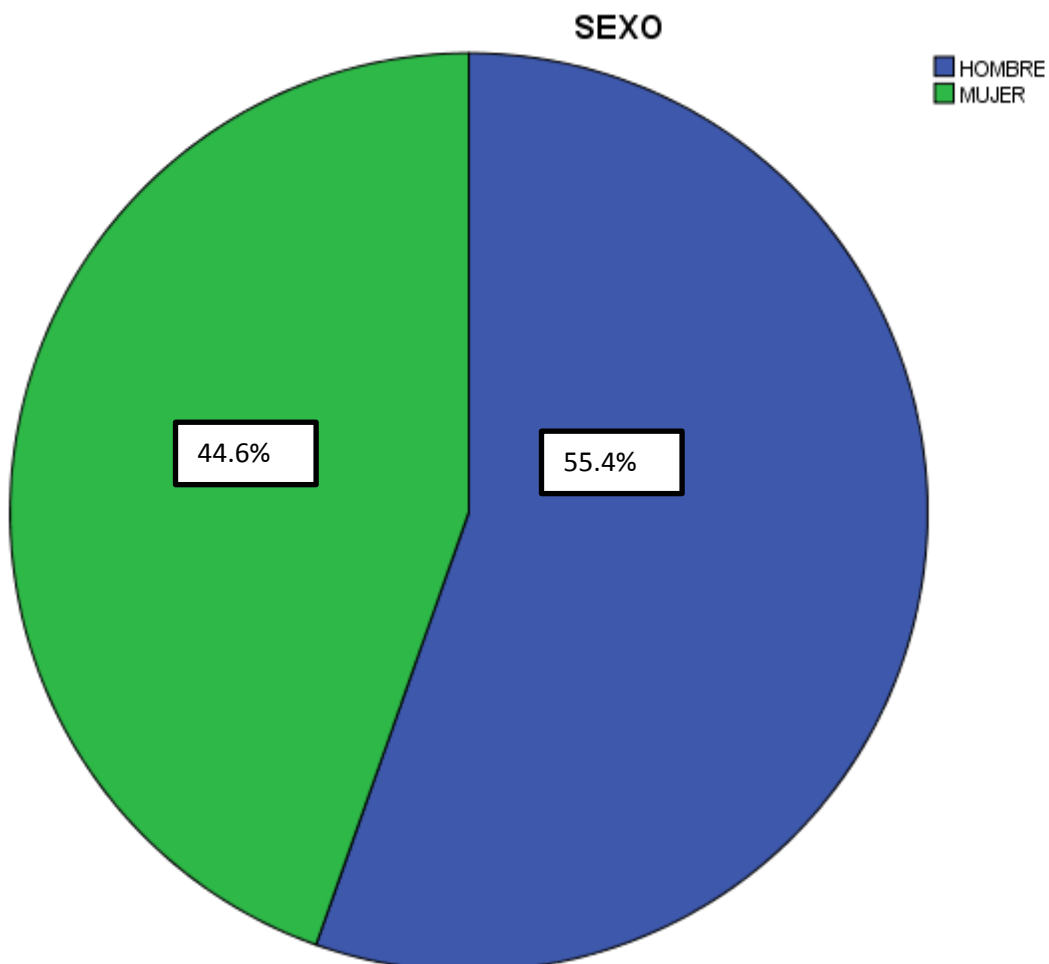
La información es confidencial, toda la información será manejada con un código asignado por los autores, manteniendo en el anonimato el nombre del paciente; de tal manera, que el manejo de los datos se realizará a partir del código asignado, y por lo tanto se conservará la confidencialidad de los datos obtenidos.

La información será presentada en la disertación del trabajo final de tesis de los investigadores. Si los resultados de este estudio se publican o presentan, no utilizaremos el nombre de los participantes.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

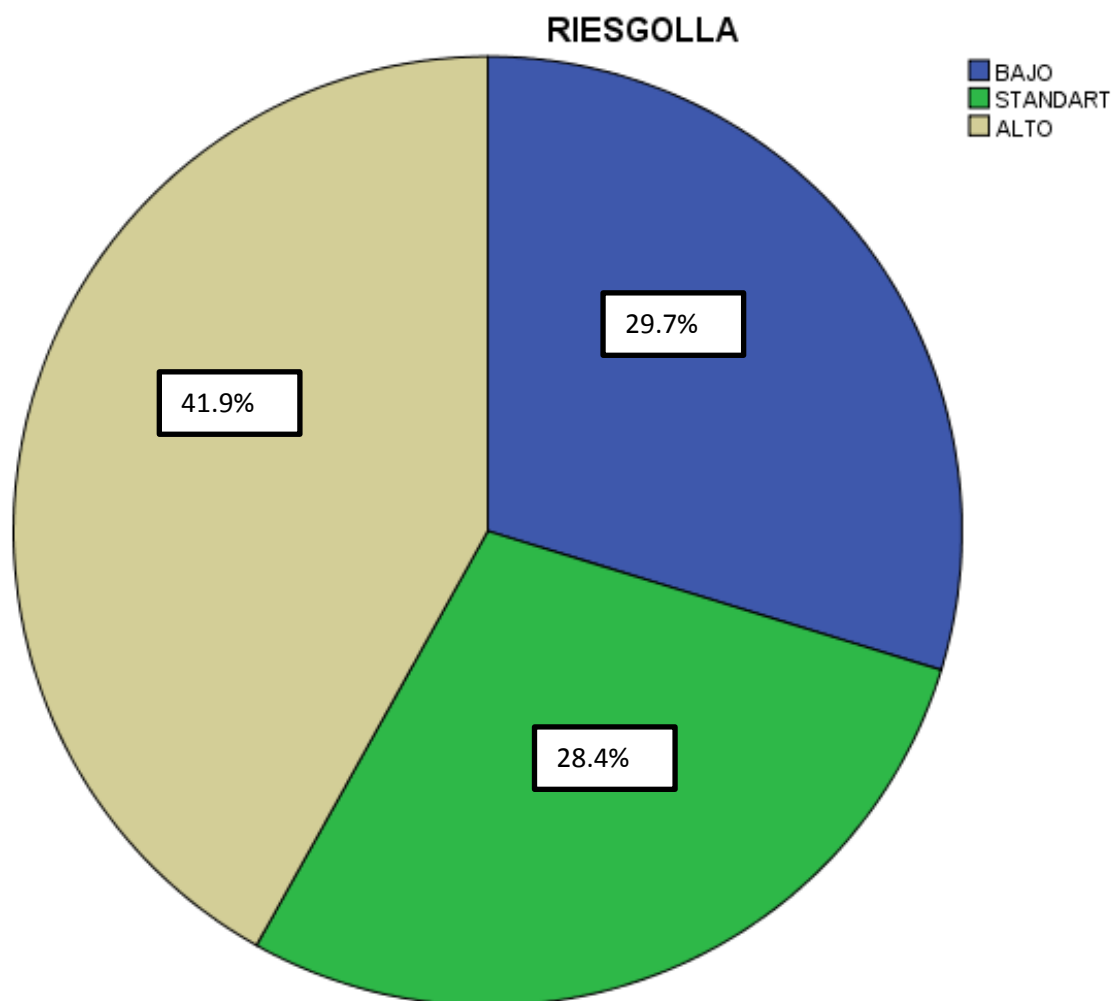
En el estudio participaron 74 paciente con diagnóstico de LLA y que presentaron episodios de Neutropenia Febril



5.1.1 FIGURA N° 2 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN SEXO

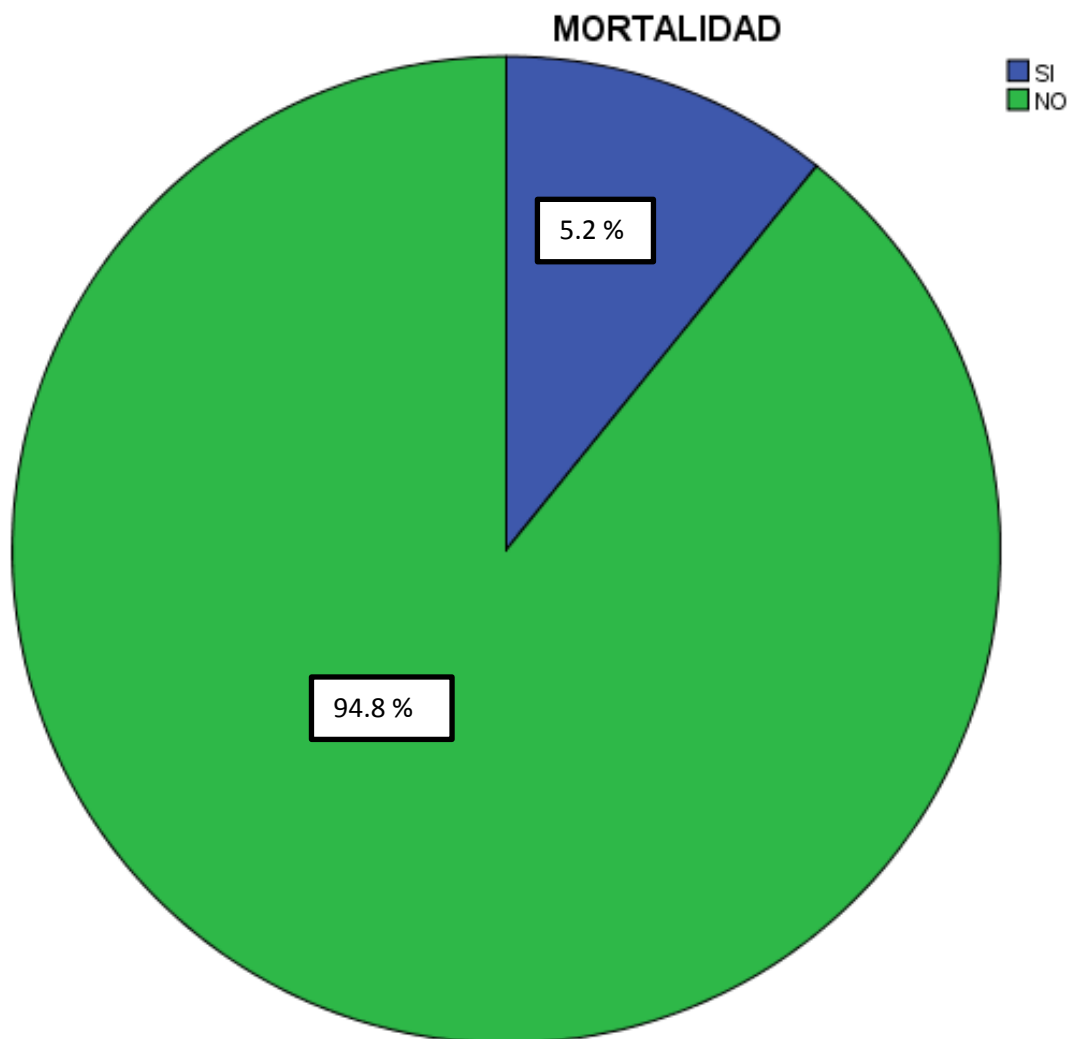
Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.1.2 FIGURA N°3: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL RIESGO AL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.



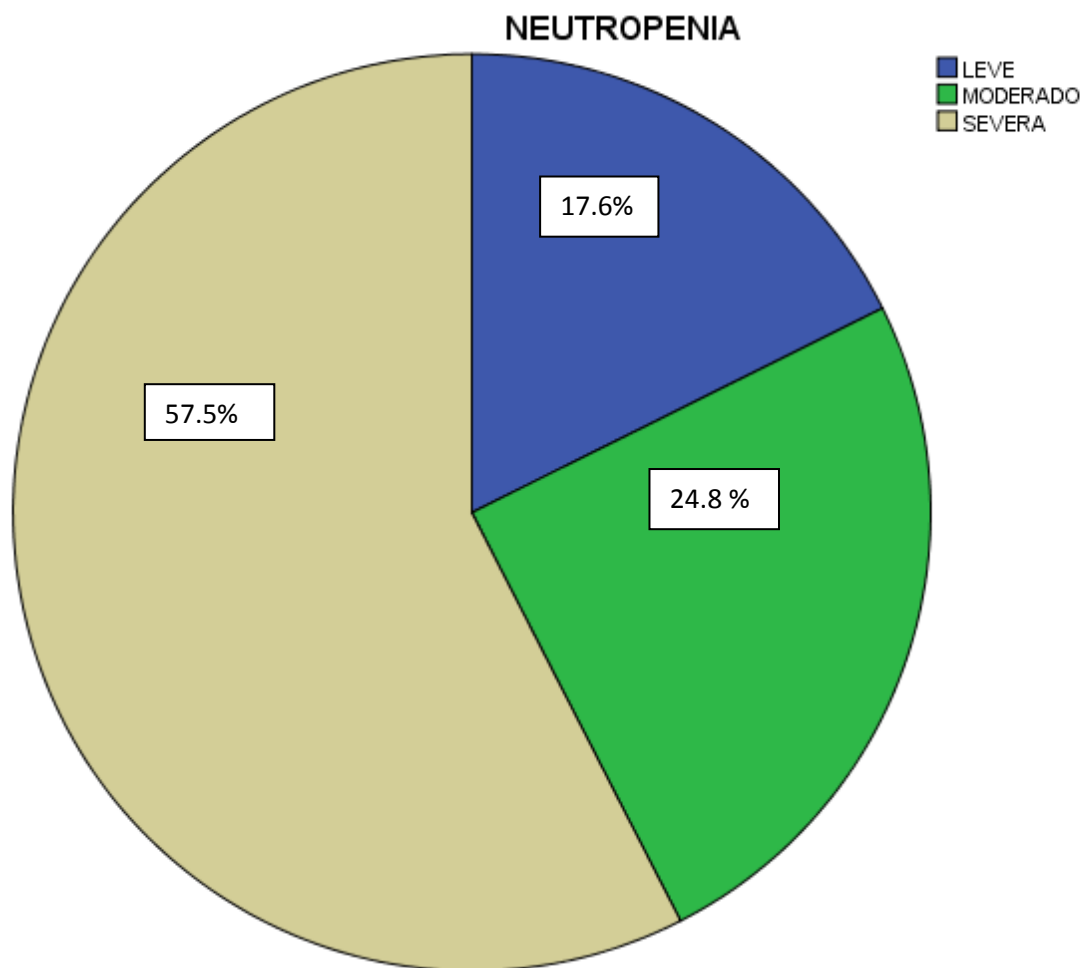
Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.1.3 FIGURA N°4: MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL



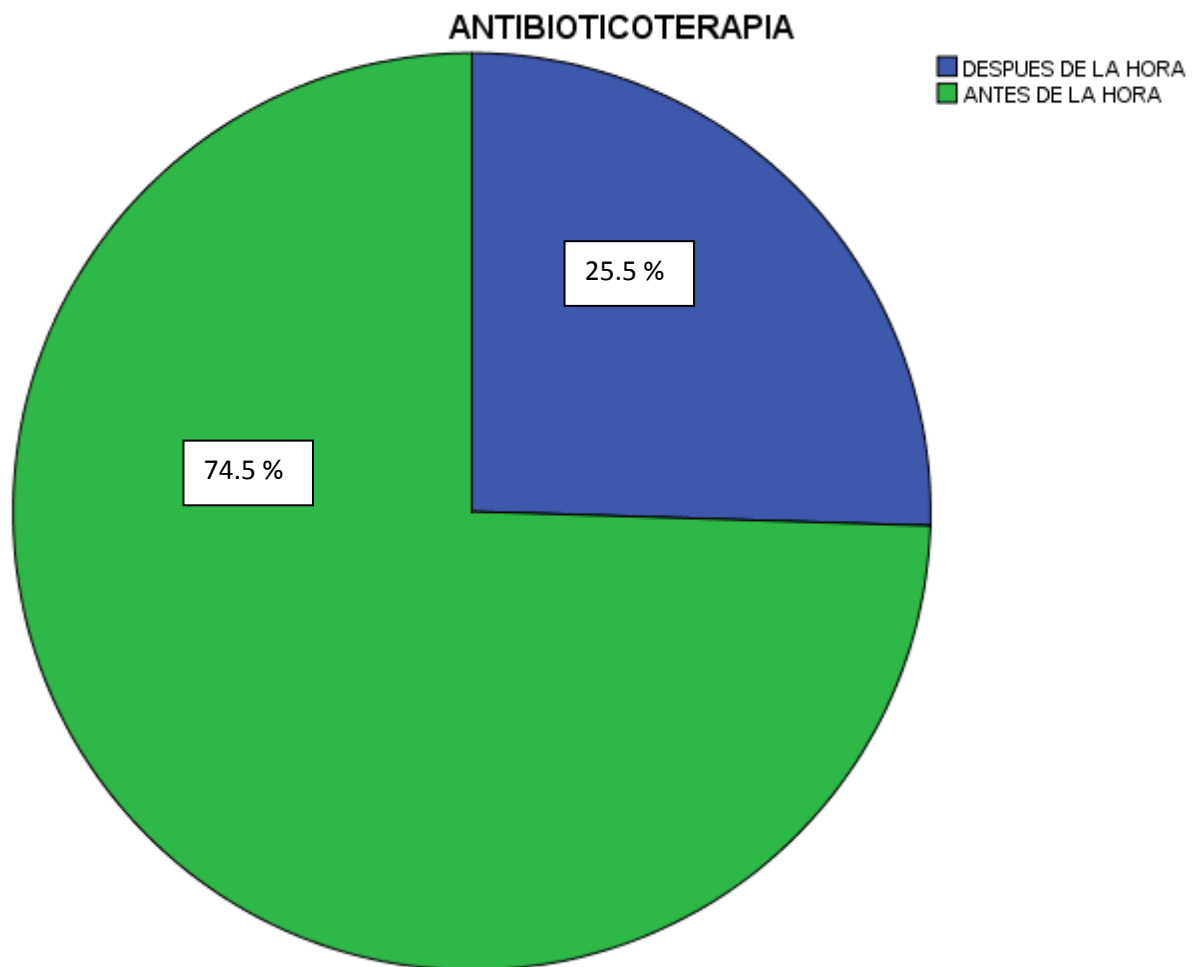
Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.1.4 FIGURA N° 5: DISTRIBUCIÓN DE GRADOS DE NEUTROPENIA



Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

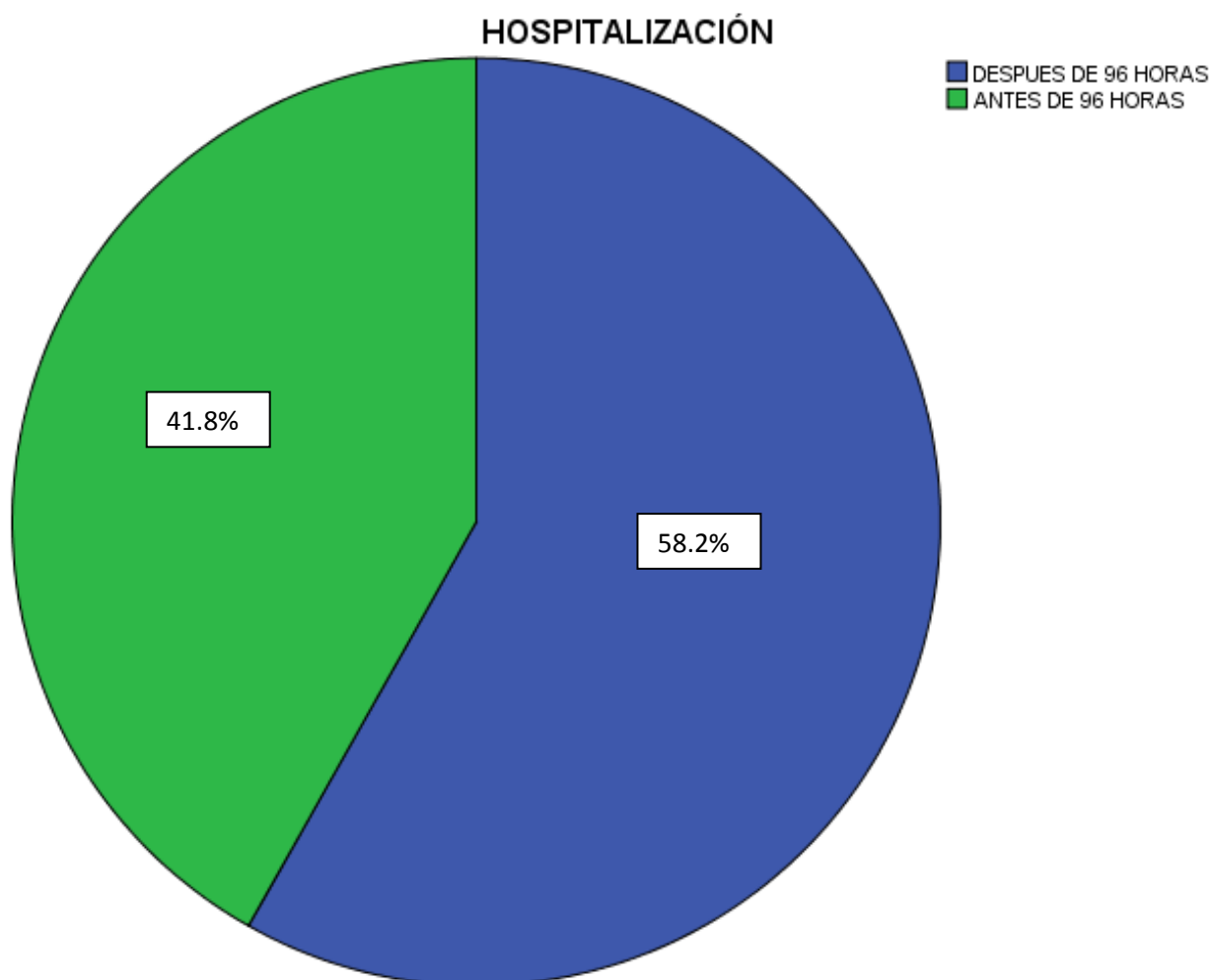
5.1.5 FIGURA N° 6: INICIO DE ANTIBIOTICOTERAPIA ANTES DE LA PRIMERA HORA EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEUTROPENIA FEBRIL QUE INGRESAN AL SERVICIO DE



EMERGENCIA EN EL HOSPITAL SOLCA

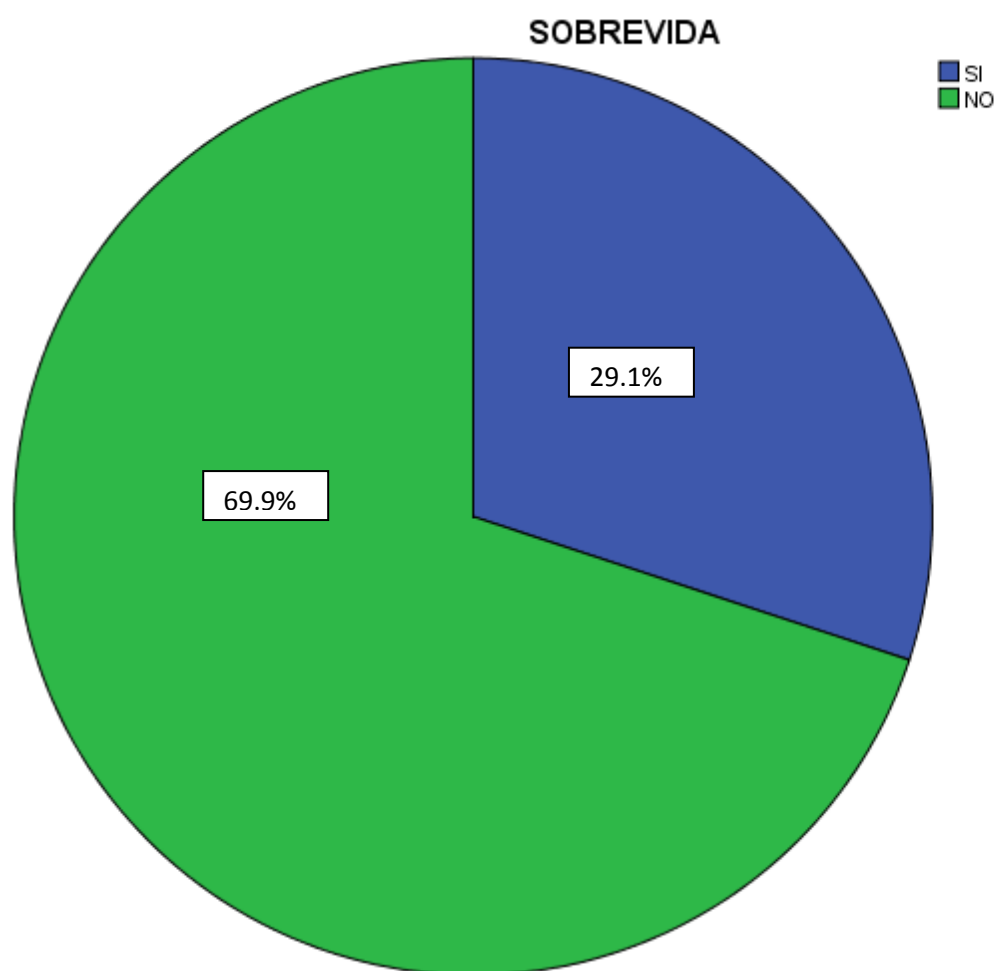
Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.1.6 FIGURA N°7: TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL



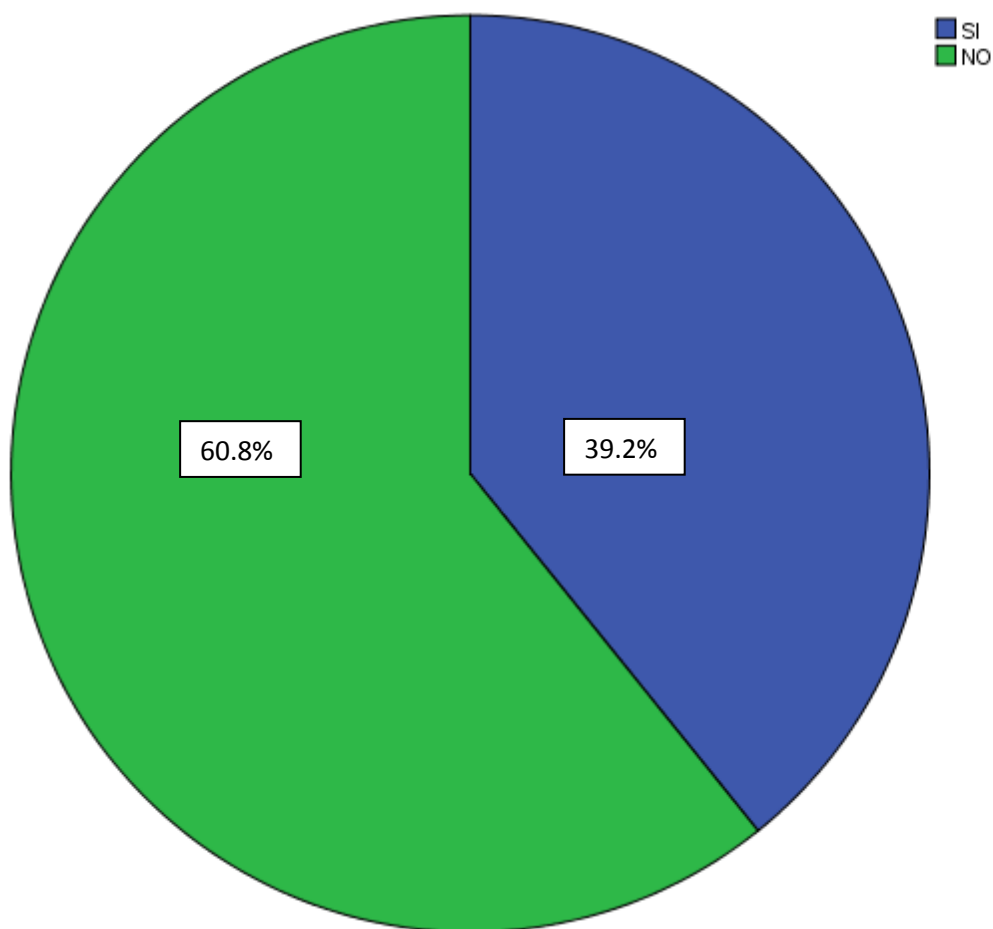
Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.1.7 FIGURA N°8 PRESENCIA DE FACTORES DE SOBREVIDA



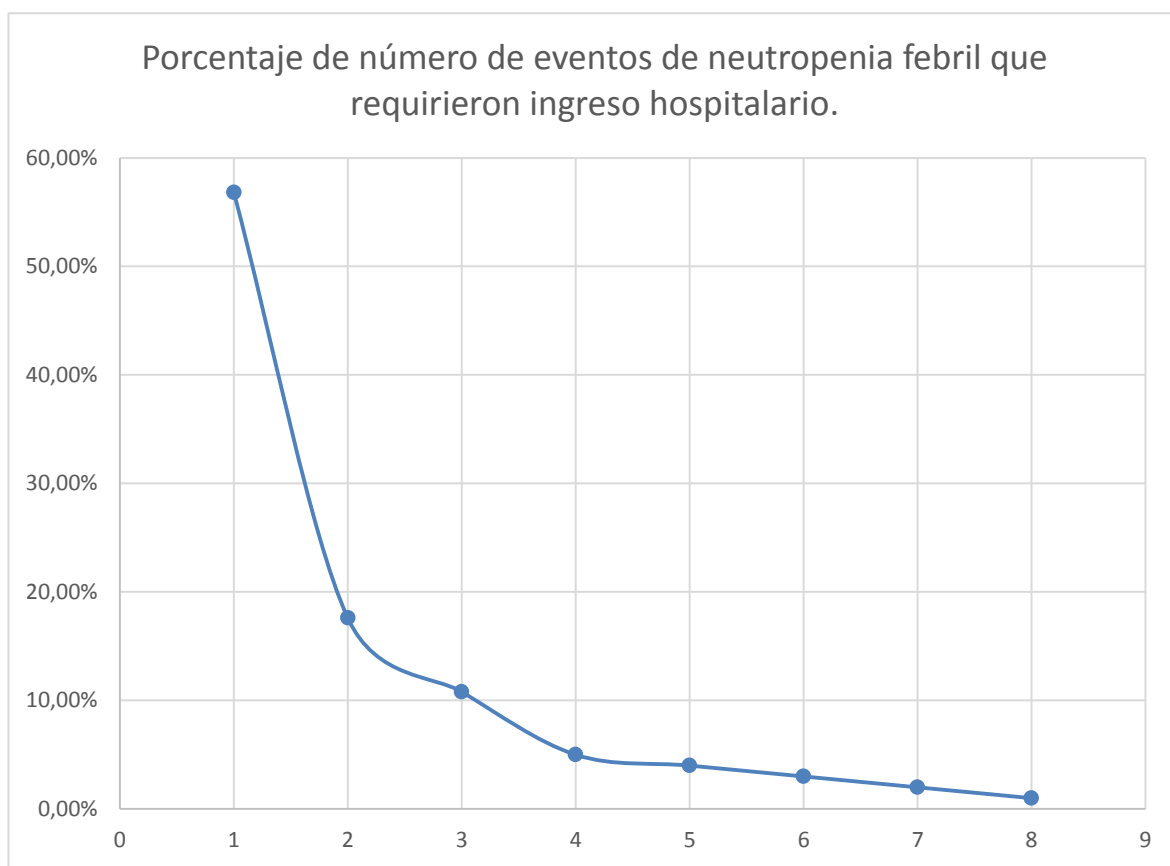
Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.1.8 FIGURA N°9: PRESENCIA DE COMPLICACIONES INHERENTES AL CUADRO DE NEUTROPENIA FEBRIL DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN



Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

**5.1.9 FIGURA N° 10: NÚMERO DE EPISODIOS DE INGRESOS POR
NEUTROPENIA FEBRIL**



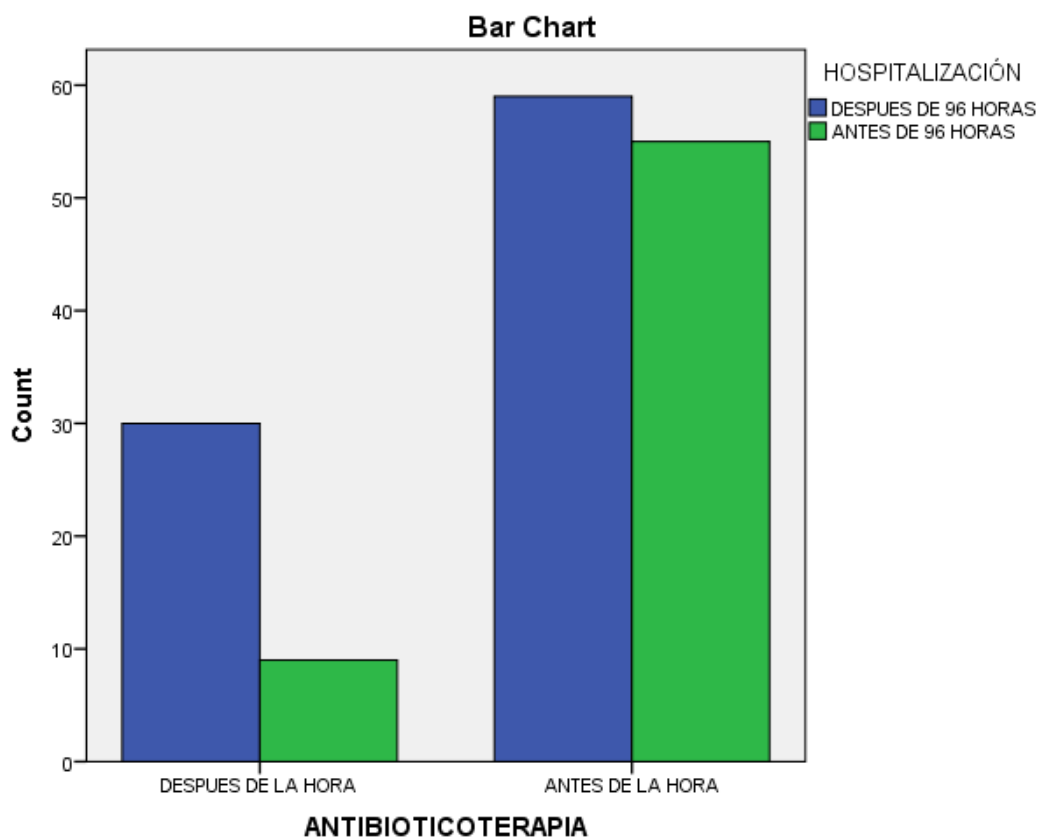
Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.21 Análisis Multivariar

5.2.1 Análisis de la administración de antibioticoterapia y estancia hospitalaria.

Los pacientes que no recibieron antibioticoterapia precoz tienen RR: 1.4 ($IC_{95\%} = 1.161 - 1.903$) veces más riesgo de tener una estancia hospitalaria prolongada (mayor de 96 horas), siendo esta relación estadísticamente significativa. $P=0.006$ (figura 11)

FIGURA N° 11: ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIOTICOTERAPIA Y ESTANCIA HOSPITALARIA.

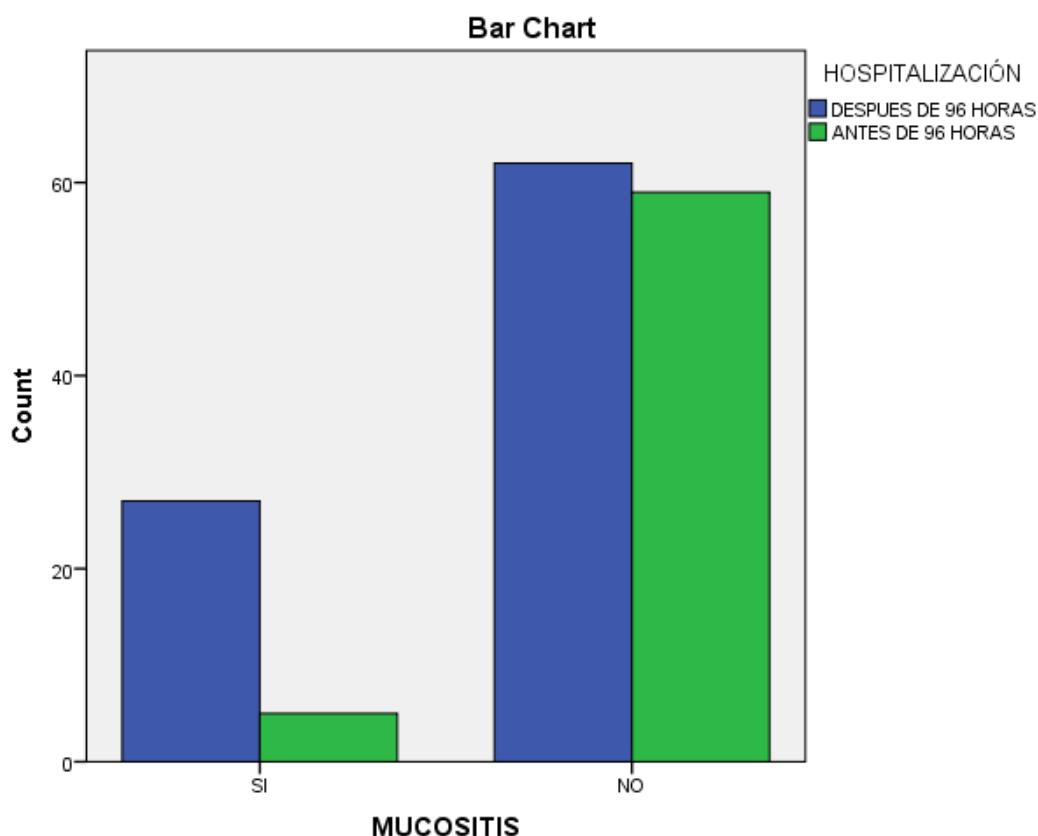


Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.2. 2 Análisis de la presencia de mucositis y tiempo de hospitalización

Los pacientes que presentaron mucositis tienen RR: 1.6 (IC_{95%}= 1.310 – 2.070) veces más riesgo de tener una hospitalización prolongada (más de 96 horas) siendo esta relación estadísticamente significativa. P=0.001. (figura 12)

FIGURA N° 12: PRESENCIA DE MUCOSITIS Y TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN



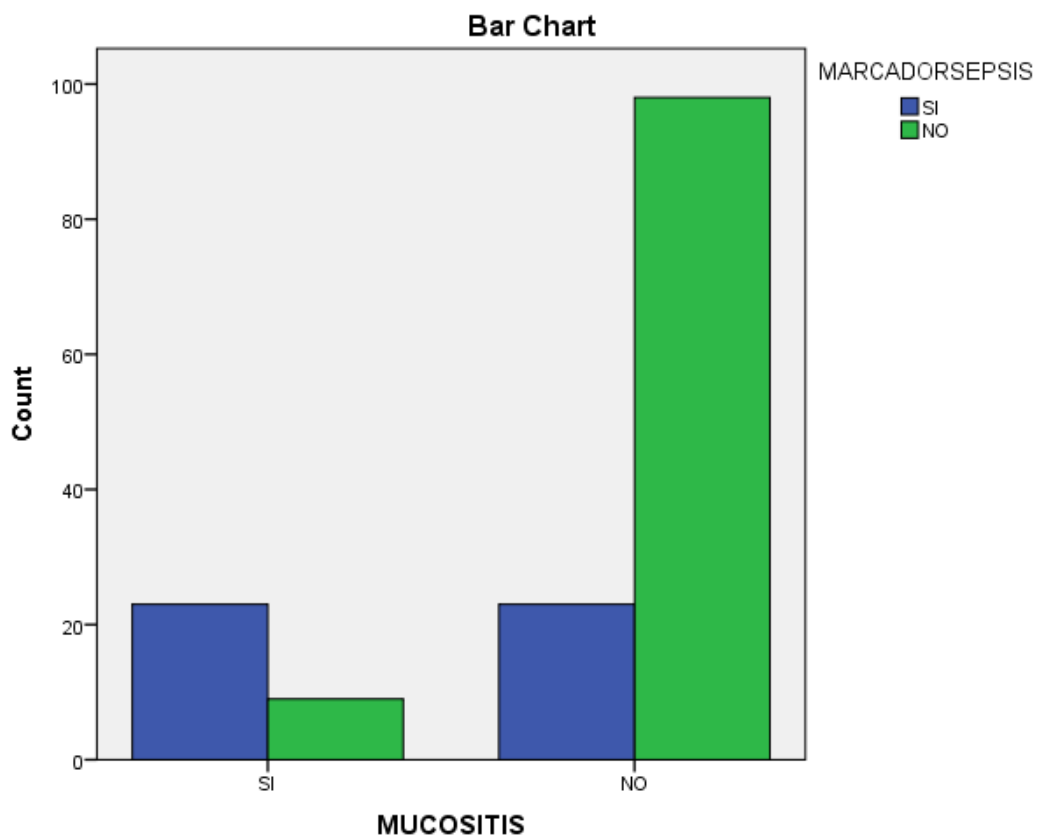
Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.2. 3 Análisis de la presencia de mucositis y marcadores de sepsis.

(PCR > 90mg/dl y plaquetopenia < 50000)

Los pacientes que presentaron mucositis tienen RR: 3.781 (IC_{95%}= 2.467 – 5.795) veces más riesgo de tener marcadores de sepsis positivos siendo esta relación estadísticamente significativa. P=0.001 (figura 13)

FIGURA N° 13: PRESENCIA DE MUCOSITIS Y MARCADORES DE SEPSIS. (PCR > 90MG/DL Y PLAQUETOPENIA < 50000)

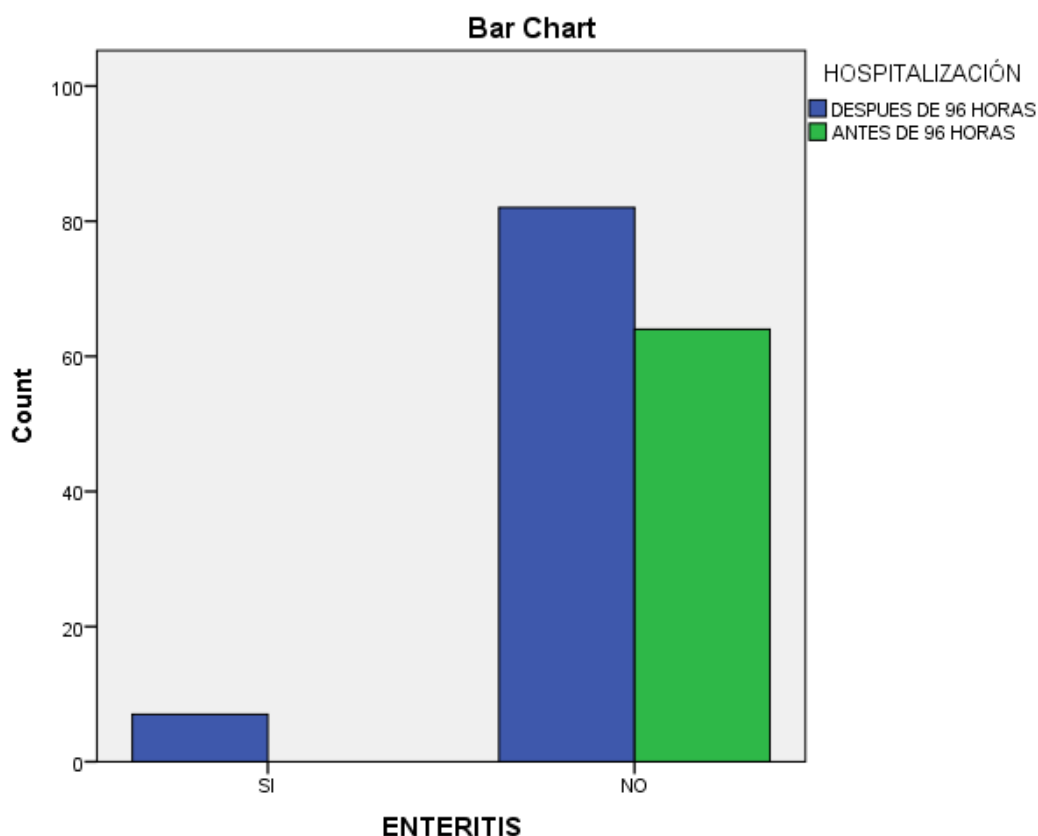


Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.2. 4 Análisis de la presencia de enteritis y tiempo de hospitalización.

Los pacientes que presentaron enteritis tienen RR: 1.7 (IC_{95%}= 1.543 – 2.055) veces más riesgo de tener una hospitalización prolongada (más de 96 horas) siendo esta relación estadísticamente significativa. P=0.022; (figura 14)

FIGURA N° 14: PRESENCIA DE ENTERITIS Y TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN

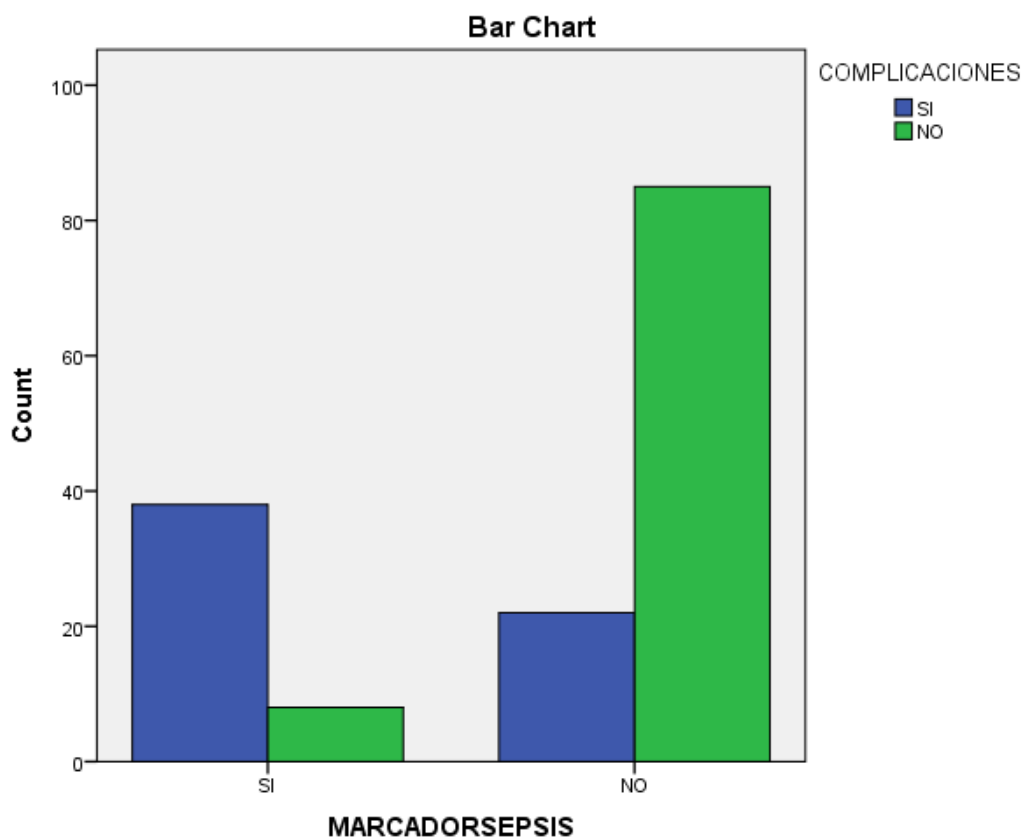


Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.2. 5 Análisis de la presencia de marcadores de sepsis y complicaciones inherentes a la enfermedad.

Los pacientes que presentaron marcadores de sepsis positivos tienen RR: 4.018 (IC_{95%}= 2.706 – 5.966) veces más riesgo de tener una hospitalización prolongada (más de 96 horas) siendo esta relación estadísticamente significativa. P=0.000; (figura 15)

FIGURA N° 15: PRESENCIA DE MARCADORES DE SEPSIS Y COMPLICACIONES INHERENTES A LA ENFERMEDAD.



Fuente: Hoja de recolección de datos de los pacientes ingresados al servicio de emergencia de SOLCA con diagnóstico de Neutropenia Febril
Elaboración: Peña Stalin

5.2.6 Análisis de variables que no fueron estadísticamente significativas.

VARIABLE	RIESGO RELATIVO	IC_{95%}	PUNTAJE P
ANTIBIOTICOTERAPIA/PRESENCIA DE COMPLICACIONES INHERENTES A LA NEUTROPENIA FEBRIL	1.156	IC _{95%} = 0.753 – 1.773	0.517
ANTIBIOTICOTERAPIA/MARCADORES DE SEPSIS	1.414	IC _{95%} = 0.860 – 2.327	0.185
ANTIBIOTICOTERAPIA/PRESENCIA DE SEPSIS	0.974	IC _{95%} = 0.104 – 9.096	0.982
NEUMONÍA/TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN	1.200	IC _{95%} = 0.794 – 1.876	0.433
NEUMONÍA/MARCADORES DE SEPSIS	1.700	IC _{95%} = 1.525 – 2.015	0.086
SEPSIS/TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN	1.744	IC _{95%} = 0.684 – 9.051	0.155

Tabla 3: Análisis de variables no estadísticamente significativas

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

La neutropenia febril es la presencia de fiebre asociada a un conteo de neutrófilos bajos, llegando a constituirse en una verdadera urgencia infectológica, en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda representan una importante morbilidad y mortalidad, por lo que es necesario realizar una rápida evaluación de los factores de riesgo e instaurar un correcto manejo con antibioticoterapia de amplio espectro de manera precoz.

Como se había citado antes la mitad de los pacientes con neutropenia febril no tienen un foco claro de infección pero alrededor del 10 al 30% pueden tener bacteriemia, por lo que de nuestra anamnesis y examen físico puede depender el pronóstico vital de nuestro paciente, acompañado del inicio precoz de antibioticoterapia.

Fueron parte de este estudio todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, menores de 18 años ingresados en el servicio de Emergencia de SOLCA en el período de Enero a Agosto de 2015, se estudió a un total de 74 pacientes los cuales habían presentado 153 episodios de neutropenia divididos en leve 17.6%, moderada 24.8% y severa 57.5%, lo que va de acuerdo a las estadísticas consultadas, de estos pacientes la mayoría fueron hombres en un 55%.

En los episodios de neutropenia en que se inició antibioticoterapia antes de la primera hora equivalen al 74.5% de los pacientes y después de la primera hora en el 25.5%, este valor es muy importante ya que se ha considerado que si un paciente permanece más días hospitalizado es un factor de mal pronóstico para la neutropenia febril, en el año 2007, Ahmed N, Hael Mahallacery y colaboradores realizaron un estudio en Egipto donde se inició antibioticoterapia empírica de amplio espectro de manera precoz y se evidenciaron resultados positivos en la disminución de los tiempos de hospitalización, (55) al cruzar las variables de inicio de antibioticoterapia antes de la primera hora y tiempo de hospitalización se evidenció que hay RR: 1.4 ($IC_{95\%}= 1.161 - 1.903$ veces más riesgo de presentar estancia hospitalaria prolongada(más de 96 horas) si se inicia antibioticoterapia luego de la primera hora siendo este resultado estadísticamente significativo.

La administración precoz de antibioticoterapia va a permitir controlar de manera oportuna los cuadros infecciosos evitando complicaciones (sepsis), actúa evitando la multiplicación bacteriana, de manera importante en nuestros pacientes que por su tratamiento están inmunodeprimidos.

En el año 2011 Paredes y col. realizaron un estudio donde se valoraron 117 pacientes que presentaron 192 ingresos hospitalarios por neutropenia febril en el curso de 2 años, se estudiaron las patologías que se catalogan como de mal pronóstico siendo estas la celulitis ($p=0.001$), la mucositis ($p=0.006$) y las infecciones respiratorias ($p=0.001$), las mismas que resultaron estadísticamente significativas como factores de riesgo para presentar neutropenia febril severa y sepsis (55), en nuestro estudio los pacientes que presentan mucositis tienen RR: 3.781 ($IC_{95\%}= 2.467 - 5.795$) veces más riesgo de tener marcadores de sepsis positivos y en relación a una hospitalización prolongada (más de 96 horas) RR: 1.6 ($IC_{95\%}= 1.310 - 2.070$) veces más riesgo siendo estos resultados estadísticamente significativos, concordando con el estudio de Paredes y col.

Esta patología provoca los efectos descritos, ya que altera la barrera mucosa normal y predispone a que nuevos microorganismos puedan sobreinfectar el área causando más complicaciones y prolongando la estancia hospitalaria.

Al realizar el cruce de variables una que nos llamó la atención es la que relaciona antibioticoterapia y presencia de sepsis, encontramos un RR 0.974 ($ic_{95\%}=0.104 - 9.096$) con un puntaje $p=0.982$, siendo no estadísticamente significativa, Viscoli realizó un estudio con 763 pacientes con fiebre y neutropenia los cuales recibieron antibioticoterapia empírica de manera precoz, encontrando una disminución de bacteriemias en sus pacientes, en contraste a lo evidenciado en nuestro estudio.

El tiempo de hospitalización fue más de 96 horas en un 58.2% que va en referencia a lo encontrado por Villanueva & August, en el que se evidenció que el promedio de estadía para niños admitidos por fiebre y neutropenia es de 10 días, estos pacientes están en riesgo de infecciones nosocomiales y la terapia antibiótica parenteral prolongado puede predisponerlos a infecciones con bacterias resistentes u organismos fúngicos. (40)

La mayoría de pacientes no presentaron proteína C reactiva o plaquetas bajas en el 69.9%, estos considerados como factores de riesgo que podrían condicionar la evolución de los pacientes con cuadros de neutropenia febril.

El 39.2% presento complicaciones inherentes a la enfermedad siendo la más frecuente las relacionadas con mucosas y de estas la mucositis grado II, es un factor a tomarlo en cuenta ya que la disrupción de las barreras mucosas ha sido implicada en varias ocasiones como factor de riesgo de bacteriemias y sepsis graves, por esta razón la boca siempre debe examinarse cuidadosamente en busca de esta patología.

En cuanto a la categorización de riesgo de LLA, encontramos los siguientes resultados riesgo bajo 29.7%, riesgo estándar 28.4% y riesgo alto 41.9%, esto refleja la complejidad de los pacientes que son tratados en SOLCA y evidencia el buen trabajo que se realiza con estos pacientes, de ahí las altas tasas de curación manteniendo los protocolos internacionales de tratamiento.

La mayoría de pacientes presentó un episodio de neutropenia en el período estudiado que fue de 7 meses que equivale al 56.8%, según Pío López, todos los pacientes que son diagnosticados de LLA y que inician quimioterapia presentarán al menos un ingreso por neutropenia febril, de estos en el 50 % de los casos se establecerá un foco infeccioso, mientras que en el 10 al 30% estaremos frente a una bacteriemia. (2)

Obtuvimos un 5.4 % de mortalidad, de los 74 pacientes estudiados solo uno falleció durante los datos obtenidos para el estudio, y fue a consecuencia de un proceso séptico que no pudo ser controlado.

Es importante tener en cuenta que de nuestro diagnóstico temprano e iniciar antibioticoterapia de manera precoz va a depender el pronóstico de nuestros pacientes permitiéndoles disminuir el tiempo de hospitalización, disminuyendo el costo hospitalario y el riesgo de contraer infecciones intrahospitalarias.

Los sesgos que encontramos en nuestro estudio fueron en la toma de información, ya que algunos datos estaban incompletos y fue necesario ingresar a la base de datos para poder interpretar correctamente algunos hallazgos.

A partir de esta investigación se deben iniciar nuevos estudios que puedan contribuir y complementar los resultados obtenidos, poniendo especial énfasis en el uso de antibióticos, se debería realizar otros estudios donde se pueda comparar en manejo de los pacientes en SOLCA y otras casas de salud para que el manejo sea estandarizado y los beneficiarios sean los pacientes con cuadros de neutropenia febril.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

1. Con este estudio se concluye que el iniciar antibioticoterapia de manera precoz disminuye los días de hospitalización constituyéndose en un factor de sobrevida importante ya que al estar menos tiempo en el hospital el riesgo de presentar infecciones nosocomiales disminuye.
2. Las complicaciones inherentes a la neutropenia febril más importante va a ser la mucositis, y es de vital importancia reconocerla en el examen físico ya que constituye un factor de riesgo para presentar una bacteriemia.
3. Los reactantes de fase aguda elevados (PCR > 90mg/dl) y la plaquetopenia si bien no están en la mayoría de los pacientes son factores a tomarlos en cuenta porque también constituyen factores de riesgo para bacteriemia.
4. La mayoría de pacientes con diagnóstico de LLA presentarán al menos un episodio de neutropenia febril que requerirá ingreso hospitalario e inicio de antibioticoterapia de amplio espectro.

5. El reconocer de manera precoz los factores de riesgo que presentan los pacientes con neutropenia febril va a ser de utilidad para iniciar antibioticoterapia de amplio espectro y mejorar el pronóstico vital.

CAPÍTULO IX

RECOMENDACIONES

La gravedad que implica que un paciente tenga neutropenia febril nos obliga a reconocer los factores de riesgo y el iniciar antibioticoterapia de manera precoz nos permitirá mejorar el pronóstico vital de nuestros paciente, por esta razón se realizan las siguientes recomendaciones que pueden ser aplicables en los hospitales de tercer nivel que van a tener la responsabilidad de manejar a estos pacientes:

1. Tener en la Sala de Emergencia personal de salud capacitada que pueda identificar el nivel de severidad de la Neutropenia Febril y que puedan tomar decisiones acertadas en cuanto al inicio de antibioticoterapia.
2. Los pacientes con Neutropenia Febril deben ocupar habitaciones privadas por su seguridad.
3. Estandarizar el manejo de los pacientes con neutropenia febril en todas las unidades que manejen este tipo de patologías.
4. Elaborar y difundir un perfil epidemiológico que permita iniciar antibioticoterapia de amplio espectro en base a estos datos.
5. Administrar el antibiótico antes de la confirmación por laboratorio de la neutropenia.
6. Administración rápida de medicamentos al paciente.
7. Educar en Emergencia y los Centros de Cáncer sobre la Neutropenia Febril y las complicaciones que podrían tener estos pacientes de no realizar un manejo rápido y oportuno.

8. Los padres de los pacientes oncológicos deben recibir capacitación continua acerca de los riesgos de que su hijo presente fiebre, y sobre el estilo de vida que debe llevar posterior a recibir quimioterapia, es importante recalcar las medidas para prevenir infecciones como no alimentarse fuera de casa, los alimentos deben estar bien cocidos, no recibir visitas de personas enfermas y las medidas de higiene personal estrictas que deben mantener.

CAPÍTULO XVIII

BIBLIOGRAFÍA

1. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. En: Pizzo A, Poplack D, eds. Capítulo 19. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2011. p. 518-65.
2. Pío Lopez MD, Eduardo López MD. Neutopenia Febril en Pediatría, Infec Vol 12 Bogotá enero . marzo 2008.
3. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, Gurney JG. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2003;290:2008-2014.
4. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia 2010;24:265-284.
5. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. Leukemia 2010;24:355-370.
6. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui CH, Robison LL, et al. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. Cancer. 2008;112:461-72.

7. MTeresa Olivé-Oliveras ^a, Isabel Ruiz-Camps. Consideraciones especiales de la neutropenia febril en el paciente pediátrico, Servicio de Hematología y Oncología Infantil. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España. Vol 23 Diciembre 2005.
8. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, et al. The child with cancer and infection: I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. J Pediatr. 1991;119:679-94.
9. Gökbuget N. Acute lymphoblastic leukemia in older patients. Hematology Education Program of EHA. 2011;5:20-26
10. Rikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. Pediatr Infect Dis J. 1991;10:918-23.
11. Bow EJ, Loewen R, Vaughan D. Reduced requirement for antibiotic therapy targeting gram-negative organisms in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones. Clin Infect Dis. 1995;20:907-12.
12. Ben-Yakov M, Eftekhary S, Kiss A, Schull MJ. La extracción de un hemograma antes de la valoración médica retrasa la administración de antibióticos en los pacientes con fiebre neutropénica en urgencias. Emergencias. 2010;22:429–34.
13. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T, y grupo de trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. Emergencias. 2010;22:415–28.

14. Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51
15. Paganini, Hugo, Santolaya de P, María Elena, Álvarez, Martha, Araña Rosaínz, Manuel de Jesús, Arteaga Bonilla, Ricardo, Bonilla, Aníbal, Caniza, Miguela, Carlesse, Fabianne, López L, Pio, Dueñas de Chicas, Lourdes, de León, Tirza, del Pont, José Marcó, Melgar, Mario, Naranjo, Laura, Odio, Carla, Rodríguez, Mónica, & Scopinaro, Marcelo. (2011). Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Revista chilena de infectología*, 28(Supl. 1), 10-38
16. Rabin KR, Poplack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. Oncology. 2011; 25(4): 328-35
17. Datos tomados del Registro Nacional de Tumores
18. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. Nelson Tratado de Pediatría. 17 Ed. Madrid: Elsevier; 2004. Oncohematología
19. Atienza L, Leucemias, Leucemia Linfoblástica Aguda, Hospital Universitario Niño Jesús, Pediatr Integral 2012; XV (6): 453-462
20. A. Carmona Bayonas, et al Neutropenia Febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión Crítica Oncologica, 2006; 29 (5): 206-218
21. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier RG, Ensinck G, Secondary Infections in Cancer Patients with Febrile Neutropenia. 2007)

22. Ahmed, N. Palazzi, D. (2016). *Evaluation and management of fever in children with non-chemotherapy-induced neutropenia*. Recuperado el 23 de octubre del 2016 desde https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-fever-in-children-with-non-chemotherapy-induced-neutropenia?source=search_result&search=neutropenia%20children&selectedTitle=8~150#H1
23. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:26.
24. De la Maza V, Simian D, Castro M, Torres J, et al. Administration Time for the First Dose of Antimicrobials in Episodes of Fever and Neutropenia in Children With Cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:1069-1073.
25. Sugiura, S. Ito, T. Koyoma, N. Sasaki, N. Ikai, H. Imanaka, Y. *Asymptomatic C-Reactive Protein Elevation in Neutropenic Children*. Toyohashi, Japan. 2016
26. Name O, Fernández A, Procalcitonin: a new diagnostic tool in bacterial infections, *Hospital Sant Joan de Déu, Med Clin* 2002;119:706-14
27. Karin G. E. Miedema, Eveline S. J. M. de Bont, Rob F. M. Oude Elferink, Michel J. van Vliet, Claudi S. M. Oude Nijhuis, The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia, 2011
28. Regis G. Rosa, Luciano Z. Goldani, Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia, 2014

29. Penack, O., Becker, C., Buchheidt, D., Christopeit, M., Kiehl, M., Lilienfeld-t, M. Von, ... Weber, T. (2014). Management of sepsis in neutropenic patients : 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Annals of Hematology*, 93, 1083–1095. <http://doi.org/10.1007/s00277-014-2086-0>
30. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29:503.
31. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56.
32. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-fever-in-children-with-non-chemotherapy-induced-neutropenia/abstract/5>
33. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30:4427.
34. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-fever-in-children-with-non-chemotherapy-induced-neutropenia/abstract/10>
35. Castagnola, E., Caviglia, I., Pescetto, L., Bagnasco, F., Haupt, R., Bandettini. Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. Istituto Giannina Gaslini, Génova, Italia. *Future Microbiology*. (2015) 10(3), 357-365.

36. Morgan, J. Cleminson, J. Atkin, K. Stewart, L. Philips, R. (2016). *Systematic review of reduced therapy regimens for children with low febrile neutropenia*. New York: Springer-Berlag Berlin Heidelberg
37. Yasuda T, Suzuki R, Ishikawa Y, Terakura S, Inamoto Y, Yanada M, Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies, 2013
38. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology®, Prevention and Treatment of Cancer Related Infections. Initial Evaluation of Fever and Neutropenia, Initial Risk Assessment for Febrile Neutropenic Patients, Outpatient Therapy for Low Risk Patients, Initial Empiric Therapy for Fever and Neutropenia. Version 2.2016, 05/20/2016.
39. Paganini HR, Santolaya ME, et ál. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infect 2011;28 (Supl 1):10-38
40. Sala, S. Nobre, V. de Castro, R. Trindade, W. Neves, H. Mourao, A. Botelho, L. Serufo, J. (2016). *Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial*. Springer-verlag Berlin Heidelberg.
41. Villanueva, M. August, K. (2016). *Early Discharge of Neutropenic Pediatric Oncology Patients Admitted With Fever*. Pediatric Blood Cancer: Wiley Periodicals, Inc.

42. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:212.
43. Eduardo López Febrile neutropenia in pediatrics, *Infection* (2008), Volume: 12, Pages: 292-299
44. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol* 2012;158(2):249-55. 6.
45. Jadad AR, Moore RA, Carroll D; Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12. 7. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, prospective study of caspofungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborn infants. *J Trop Pediatr* 2012;58(1):25-30
46. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier RG, Ensink G, et al. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007;109(12):2572-9
47. Karin G. E. Miedema, Eveline S. J. M. de Bont, Rob F. M. Oude Elferink, Michel J. van Vliet, Claudi S. M. Oude Nijhuis, Willem A. Kamps, Wim J. E. Tissing The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer* October 2011, Volume 19, Issue 10, pp 1593–1600

48. Rosa RG, Goldani LZ (2014) Factors Associated with Hospital Length of Stay among Cancer Patients with Febrile Neutropenia. PLoS ONE 9(10): e108969. doi: 10.1371/journal.pone.0108969
49. Lyman G.H. Abella E. Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2014
50. Keng, M., Thallner, E., Elson, P., Ajon, C. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile Neutropenia in the Emergency Department. University of Michigan. Journal of Oncology Practice. Julio 2015.
51. Perron, T., Emara, M., Ahmed, S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. Department of Medicine, University of Saskatchewan, Saskatoon, Canadá. BMC Health Services Research 2014.
52. Makiya, M, Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recaída, Hospital Italiano de Buenos Aires, Octubre 2013.
53. Hutchinson RJ, Gaynos PS, Satcher H et. Al, Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia; long term follow up of patients treated on Childrens Cancer Group trial. J Clin Onc 2003 21 (9); 1790 -7
54. Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes, Cornelius J. Clancy, Kieren A. Marr, Luis Ostrosky-Zeichner, Annette C. Reboli, Mindy G. Schuster, Jose A. Vazquez, Thomas J. Walsh, Theoklis E. Zaoutis, and Jack D. Sobel
Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update

by the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases
2015 : civ933v1-civ933.

55. Palacios M.L, Paredes D.R, Correlación entre factores de riesgo vs pronóstico y evolución de la neutropenia febril en pacientes con diagnóstico primario de leucemia en el hospital de SOLCA de Quito en el período de Junio 2009 a Junio 2011, 2011.

56. Ahmed N, El-Mahallawy HA, Ahmed IA. Early hospital discharge versus continued hospitalization in febrile pediatric cancer patients with prolonged neutropenia: A randomized prospective study. *Pediatr Blood*. 2007. Nov; 49 (6):786-92. PubMed PMID:17366527.

57. LaRochelle, J. M., Morgan, J. A., & Parbuoni, K. A. (2009). Retrospective Analysis of the Initiation of Antibiotic Therapy In Severe Sepsis In Pediatric Patients. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT*, 14(4), 221–225. <http://doi.org/10.5863/1551-6776-14.4.221>

ANEXOS

Anexo 1. Análisis de la administración de antibioticoterapia y estancia hospitalaria.

ANTIBIOTICOTERAPIA * HOSPITALIZACIÓN Crosstabulation

Count		HOSPITALIZACIÓN		Total
		DESPUES DE 96 HORAS	ANTES DE 96 HORAS	
ANTIBIOTICOTERAPIA	DESPUES DE LA HORA	30	9	39
	ANTES DE LA HORA	59	55	114
Total		89	64	153

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.565 ^a	1	.006	.008	.004
Continuity Correction ^b	6.566	1	.010		
Likelihood Ratio	7.967	1	.005		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	7.516	1	.006		
N of Valid Cases	153				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16.31.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for ANTIBIOTICOTERAPIA (DESPUES DE LA HORA / ANTES DE LA HORA)	3.107	1.354	7.130
For cohort HOSPITALIZACIÓN = DESPUES DE 96 HORAS	1.486	1.161	1.903
For cohort HOSPITALIZACIÓN = ANTES DE 96 HORAS	.478	.262	.875
N of Valid Cases	153		

Anexo 2. Análisis de la administración de antibioticoterapia y presencia de complicaciones inherentes a la neutropenia febril.

ANTIBIOTICOTERAPIA * COMPLICACIONES Crosstabulation

Count

		COMPLICACIONES		Total
		SI	NO	
ANTIBIOTICOTERAPIA	DESPUES DE LA HORA	17	22	39
	ANTES DE LA HORA	43	71	114
Total		60	93	153

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.420 ^a	1	.517	.571	.322
Continuity Correction ^b	.210	1	.647		
Likelihood Ratio	.417	1	.518		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.417	1	.518		
N of Valid Cases	153				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15.29.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for ANTIBIOTICOTERAPIA (DESPUES DE LA HORA / ANTES DE LA HORA)	1.276	.610	2.668
For cohort COMPLICACIONES = SI	1.156	.753	1.773
For cohort COMPLICACIONES = NO	.906	.664	1.236
N of Valid Cases	153		

Anexo 3. Análisis de la administración de antibioticoterapia y presencia de marcadores de sepsis (PCR > 90mg/dl y plaquetopenia < 50000)

ANTIBIOTICOTERAPIA * MARCADORSEPSIS Crosstabulation

Count

		MARCADORSEPSIS		Total
		SI	NO	
ANTIBIOTICOTERAPIA	DESPUES DE LA HORA	15	24	39
	ANTES DE LA HORA	31	83	114
Total		46	107	153

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.755 ^a	1	.185	.225	.131
Continuity Correction ^b	1.260	1	.262		
Likelihood Ratio	1.705	1	.192		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1.743	1	.187		
N of Valid Cases	153				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11.73.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for ANTIBIOTICOTERAPIA (DESPUES DE LA HORA / ANTES DE LA HORA)	1.673	.778	3.599
For cohort MARCADORSEPSIS = SI	1.414	.860	2.327
For cohort MARCADORSEPSIS = NO	.845	.644	1.110
N of Valid Cases	153		

Anexo 4. Análisis de la administración de antibioticoterapia y presencia de sepsis (Cultivo positivo)

ANTIBIOTICOTERAPIA * SEPSIS Crosstabulation

Count

		SEPSIS		Total
		SI	NO	
ANTIBIOTICOTERAPIA	DESPUES DE LA HORA	1	38	39
	ANTES DE LA HORA	3	111	114
Total		4	149	153

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.001 ^a	1	.982	1.000	.731
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.001	1	.982		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.001	1	.982		
N of Valid Cases	153				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.02.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for ANTIBIOTICOTERAPIA (DESPUES DE LA HORA / ANTES DE LA HORA)	.974	.098	9.644
For cohort SEPSIS = SI	.974	.104	9.096
For cohort SEPSIS = NO	1.001	.943	1.062
N of Valid Cases	153		

Anexo 5. Análisis de la presencia de mucositis y tiempo de hospitalización

MUCOSITIS * HOSPITALIZACIÓN Crosstabulation

Count

		HOSPITALIZACIÓN		Total
		DESPUES DE 96 HORAS	ANTES DE 96 HORAS	
MUCOSITIS	SI	27	5	32
	NO	62	59	121
Total		89	64	153

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	11.419 ^a	1	.001	.001	.000
Continuity Correction ^b	10.098	1	.001		
Likelihood Ratio	12.595	1	.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	11.345	1	.001		
N of Valid Cases	153				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13.39.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for MUCOSITIS (SI / NO)	5.139	1.856	14.231
For cohort HOSPITALIZACIÓN = DESPUES DE 96 HORAS	1.647	1.310	2.070
For cohort HOSPITALIZACIÓN = ANTES DE 96 HORAS	.320	.140	.732
N of Valid Cases	153		

Anexo 6. Análisis de la presencia de mucositis y de marcadores de sepsis. (PCR > 90mg/dl y plaquetopenia < 50000)

MUCOSITIS * MARCADORSEPSIS Crosstabulation

Count

		MARCADORSEPSIS		Total
		SI	NO	
MUCOSITIS	SI	23	9	32
	NO	23	98	121
Total		46	107	153

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	33.640 ^a	1	.000	.000	.000
Continuity Correction ^b	31.172	1	.000		
Likelihood Ratio	31.374	1	.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	33.420	1	.000		
N of Valid Cases	153				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.62.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for MUCOSITIS (SI / NO)	10.889	4.452	26.635
For cohort MARCADORSEPSIS = SI	3.781	2.467	5.795
For cohort MARCADORSEPSIS = NO	.347	.198	.608
N of Valid Cases	153		

Anexo 7. Análisis de la presencia de neumonía y tiempo de hospitalización

NEUMONIA * HOSPITALIZACIÓN Crosstabulation

Count

		HOSPITALIZACIÓN		Total
		DESPUES DE 96 HORAS	ANTES DE 96 HORAS	
NEUMONIA	SI	7	3	10
	NO	82	61	143
Total		89	64	153

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.615 ^a	1	.433	.522	.331
Continuity Correction ^b	.205	1	.651		
Likelihood Ratio	.637	1	.425		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.611	1	.434		
N of Valid Cases	153				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.18.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for NEUMONIA (SI / NO)	1.736	.431	6.986
For cohort			
HOSPITALIZACIÓN = DESPUES DE 96 HORAS	1.221	.794	1.876
For cohort			
HOSPITALIZACIÓN = ANTES DE 96 HORAS	.703	.268	1.847
N of Valid Cases	153		

Anexo 8. Análisis de la presencia de enteritis y tiempo de hospitalización.

ENTERITIS * HOSPITALIZACIÓN Crosstabulation

Count

		HOSPITALIZACIÓN		Total
		DESPUES DE 96 HORAS	ANTES DE 96 HORAS	
ENTERITIS	SI	7	0	7
	NO	82	64	146
Total		89	64	153

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.275 ^a	1	.022	.042	.020
Continuity Correction ^b	3.627	1	.057		
Likelihood Ratio	7.826	1	.005		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	5.241	1	.022		
N of Valid Cases	153				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.93.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort HOSPITALIZACIÓN = DESPUES DE 96 HORAS	1.780	1.543	2.055
N of Valid Cases	153		

Anexo 9. Análisis de la presencia de sepsis y tiempo de hospitalización

SEPSIS * HOSPITALIZACIÓN Crosstabulation

Count

		HOSPITALIZACIÓN		Total
		DESPUES DE 96 HORAS	ANTES DE 96 HORAS	
SEPSIS	SI	4	0	4
	NO	85	64	149
Total		89	64	153

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.954 ^a	1	.086	.140	.111
Continuity Correction ^b	1.452	1	.228		
Likelihood Ratio	4.411	1	.036		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2.934	1	.087		
N of Valid Cases	153				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.67.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort HOSPITALIZACIÓN = DESPUES DE 96 HORAS	1.753	1.525	2.015
N of Valid Cases	153		

Anexo 10. Presencia de marcadores de sepsis y complicaciones inherentes a la enfermedad.

MARCADORSEPSIS * COMPLICACIONES Crosstabulation

Count

		COMPLICACIONES		Total
		SI	NO	
MARCADORSEPSIS	SI	38	8	46
	NO	22	85	107
Total		60	93	153

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	51.958 ^a	1	.000	.000	.000
Continuity Correction ^b	49.388	1	.000		
Likelihood Ratio	53.693	1	.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	51.619	1	.000		
N of Valid Cases	153				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18.04.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for MARCADORSEPSIS (SI / NO)	18.352	7.499	44.916
For cohort COMPLICACIONES = SI	4.018	2.706	5.966
For cohort COMPLICACIONES = NO	.219	.116	.414
N of Valid Cases	153		

Anexo 11. Análisis de los porcentajes de las variables estudiadas.

NEUTROPENIA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid LEVE	27	17.6	17.6	17.6
MODERADO	38	24.8	24.8	42.5
SEVERA	88	57.5	57.5	100.0
Total	153	100.0	100.0	

ANTIBIOTICOTERAPIA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid DESPUES DE LA HORA	39	25.5	25.5	25.5
ANTES DE LA HORA	114	74.5	74.5	100.0
Total	153	100.0	100.0	

HOSPITALIZACIÓN

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid DESPUES DE 96 HORAS	89	58.2	58.2	58.2
ANTES DE 96 HORAS	64	41.8	41.8	100.0
Total	153	100.0	100.0	

SOBREVIDA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SI	46	30.1	30.1	30.1
	NO	107	69.9	69.9	100.0
	Total	153	100.0	100.0	

COMORBILIDADES

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SI	60	39.2	39.2	39.2
	NO	93	60.8	60.8	100.0
	Total	153	100.0	100.0	

MORTALIDAD

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SI	8	5.2	5.2	5.2
	NO	145	94.8	94.8	100.0
	Total	153	100.0	100.0	

NEUTROPENIA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid LEVE	27	17.6	17.6	17.6
MODERADO	38	24.8	24.8	42.5
SEVERA	88	57.5	57.5	100.0
Total	153	100.0	100.0	

ANTIBIOTICOTERAPIA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid DESPUES DE LA HORA	39	25.5	25.5	25.5
ANTES DE LA HORA	114	74.5	74.5	100.0
Total	153	100.0	100.0	

HOSPITALIZACIÓN

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid DESPUES DE 96 HORAS	89	58.2	58.2	58.2
ANTES DE 96 HORAS	64	41.8	41.8	100.0
Total	153	100.0	100.0	